

## РАННЕЕ СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР)

Петер М. НИЛСОН<sup>1</sup>, Давыд Александрович ЯХОНТОВ<sup>2</sup>, Юлия Олеговна ОСТАНИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Лундский университет  
Мальмо, Швеция

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Атеросклероз является патогенетической основой развития кардиоваскулярных заболеваний. Все большее внимание уделяется изучению ранних стадий сосудистой патологии (артериосклероза), часто ассоциированной с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в молодом возрасте. В настоящее время развивается концепция синдрома раннего сосудистого старения (early vascular ageing, EVA). Изучаются его генетические аспекты, биология теломер, процессы системного воспаления, жесткости сосудистой стенки прямыми и косвенными методами. Этих моментов касаются и первые результаты наших исследований. До сих пор отсутствуют конкретные подходы к лечению EVA-синдрома, а рекомендации в основном сводятся к контролю факторов кардиоваскулярного риска. Развивающиеся подходы касаются создания новых антигипертензивных препаратов, вазопротекторов (селективные агонисты рецепторов к ангиотензину II второго типа), активаторов рецепторов NF-κB, антидиабетических препаратов.

**Ключевые слова:** сосудистое старение, артериальная гипертензия, ИБС, артериосклероз, артериальная жесткость, метаболический синдром, теломеры, матричные металлопротеиназы.

Известный английский врач Thomas Sydenham, живший в 17 веке, сказал: «человек настолько стар, насколько стары его артерии», и эта концепция обрела в наше время новую жизнь в клинических исследованиях по кардиологии и в практической деятельности врачей-кардиологов. В течение многих лет модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска – артериальная гипертензия (АГ), курение, гиперлипидемия оценивались количественно и входили в различные алгоритмы кардиоваскулярного риска наряду с немодифицируемыми факторами (возраст, пол). Примерами подобных алгоритмов являются Фрамингемская шкала [2] и шкала SCORE [16, 53]. Конечными точками большинства подобных алгоритмов являются фатальные и нефатальные кардиоваскулярные события, обычно связанные с атеросклерозом, разрывом атеросклеротических бляшек и тромбозом, осложняющими. Исследования последних лет, посвященные атеросклерозу, все чаще обращены к проблеме острого либо хронического воспаления, увеличивающего риск кардиоваскулярных заболеваний

[38]. Наличие системного воспаления способствует возникновению инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, жировой болезни печени и других проявлений метаболического синдрома.

Даже при наличии существенных достижений в области патофизиологии воспаления при кардиоваскулярной патологии многие аспекты требуют глубокого осмысливания для понимания подходов к ранней и последующей коррекции кардиоваскулярных заболеваний и метаболических нарушений. К сожалению, многие из этих расстройств, определяющих семейный риск, не нашли отражения в соответствующих алгоритмах диагностики и лечения. На этом, в частности, базируется интерес к определению артериальной жесткости и формированию концепции раннего сосудистого старения (early vascular ageing, EVA) с 2008 года. Существо EVA-синдрома отражает понимание эффекта старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий. Также EVA-синдром отражает взаимосвязь на уровне

Нилсон П.М. – проф., e-mail: peter.nilsson@med.lu.se

Яхонтов Д.А. – д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: tich99@mail.ru

Останина Ю.О. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: Julia679@yandex.ru



**Рис.** Раннее сосудистое старение и механизмы артериального повреждения (по Nilsson PM ea, 2013)

микро- и макроциркуляции [7] в формировании порочного круга повышения периферического сосудистого сопротивления, повышения артериальной жесткости крупных артерий, повышения центрального давления, его вариабельности артериального давления (АД) и поражения органов-мишеней [18, 33]. К основным клиническим характеристикам EVA-синдрома относятся артериосклероз (повышение скорости распространения пульсовой волны), повышение пульсового давления, атеросклероз (утолщение комплекса «интима-медиа»), эндотелиальная дисфункция, недостаточность периферического кровообращения, увеличение общего периферического сопротивления сосудов, локальное и периваскулярное воспаление, окислительный стресс, раннее биологическое старение в целом, инсулинорезистентность с метаболическим синдромом, абдоминальное ожирение, альбуминурия. Данное состояние может рассматриваться как проявление неадекватной коррекции изменений в артериях в ответ на различные механические, метаболические и химические воздействия (см. рисунок).

#### АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК ОТРАЖЕНИЕ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Старение сосудов – это процесс, охватывающий как нормальные (физиологические), так и патологические возрастные изменения сосудов и, в частности, те глубокие нарушения, которые способствуют атеросклеротическому процессу

[33, 34]. В последние годы вырос интерес к изучению артериальной жесткости, в том числе при артериосклерозе как предшественнике более известного и изученного атеросклероза в аспекте взаимосвязи с генетическими детерминантами, высоким содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности, курением, гипертонией, воспалением и сахарным диабетом (СД) 2 типа [34]. Предполагается, что раннее сосудистое старение дебютирует проявлениями артериосклероза (прежде всего – поражение меди), но в последующем ведет также к ранним изменениям сосудистого эндотелия, гемодинамическим нарушениям с развитием углеводного дисбаланса и прогрессированием системного воспаления [34].

Уровень жесткости сосудистого дерева неразрывно связан с жесткостью и процессами ремоделирования миокарда [45]. Эти параллели в дальнейшем лимитируют резервы как сосудов, так и миокарда в отношении борьбы с повышением постнагрузки [34, 45]. Данные негативные взаимосвязи подтверждают важность изучения взаимоотношений сердца и периферических сосудов [3, 10], полное понимание которых возможно при изучении во временном аспекте напряжения сдвига стенки левого желудочка и показателей жесткости сосудистой стенки и кровотока, определяемых с помощью доплер-эхокардиографии [11].

Сегодня EVA-синдром активно изучается в различных когортах населения в Европе, Азии и Латинской Америке, но исследователи до сих пор не пришли к единству в понимании данного со-

стояния. Популяционное исследование на пожилых людях (средний возраст 71 год), проведенное в Мальме (Швеция), обнаружило, что маркеры нарушений углеводного обмена и дислипидемии (повышение уровней триглицеридов и снижение содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности) наряду с окружностью талии как маркером абдоминального ожирения и, возможно, системного воспаления с гораздо большей степенью достоверности взаимосвязаны с артериальной жесткостью, определяемой как повышение скорости распространения пульсовой волны, нежели с холестерином липопротеинов низкой плотности, курением, цистатином С (маркером почечной дисфункции) [19]. Жесткость артерий также оказалась выше у лиц с имевшимся или вновь диагностированным СД в сравнении с лицами с нормогликемией; к другим общим проявлениям EVA-синдрома и сахарного диабета относятся артериальная жесткость, гемодинамическое старение, АГ, микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, укорочение теломер, когнитивная дисфункция и старение мозга, кишечный дисбактериоз, кальциноз почечных артерий и нефропатия, нейропатия и автономные дисфункции. Артериальная жесткость взаимосвязана и со снижением когнитивных функций, т.е. определена связь возраста сосудов с когнитивной функцией [35].

#### **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЖЕСТКОСТЬЮ АРТЕРИЙ**

До настоящего времени сохраняется необходимость определения EVA-синдрома в различных возрастных, гендерных, этнических группах, равно как и в ассоциации с определенными генетическими маркерами. Генетические детерминанты артериальной жесткости были недавно расшифрованы наряду с другими маркерами синдрома. В частности, показано, что если артериальная жесткость во многом обусловлена центральным давлением в аорте, частотой сердечных сокращений и активностью симпатической нервной системы, то другие важные компоненты (синтез коллагена) и сосудистые факторы риска (гипергликемия, дислипидемия, воспаление) оказывают на нее независимое влияние. В реальной практике это открывает новые возможности для последующего разнонаправленного воздействия на сосудистую жесткость.

Поскольку старение сосудов, вероятно, является отражением генерализованного раннего биологического старения, важно определение и

других маркеров раннего старения, к одному из которых относится длина теломер – образований, локализующихся на конце хромосом и защищающих последние от сплайсинга [15, 40]. Теломеры укорачиваются при каждом клеточном делении, причем этот процесс происходит весьма предсказуемо до развития апоптоза, который является заключительным этапом укорочения теломер [54]. Учитывая возрасающую тенденцию апоптоза с возрастом, длина теломер представляется маркером биологического старения. Недавно Fuster et al. [41] рассмотрели длину теломер в связи с кардиоваскулярными заболеваниями и старением сосудов. Более короткие теломеры найдены у пациентов с установленной ИБС [4, 50], а также при СД 1-го и 2-го типа, нарушении толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [5, 30]. Метаанализ нескольких проспективных исследований, опубликованный в 2014 г., показал, что укорочение лейкоцитарных теломер ассоциировано с повышенным риском ИБС, но не инсульта [12, 20].

Связь с более распространенными факторами сердечно-сосудистого риска в настоящее время менее понятна, поскольку некоторые более ранние сообщения [23, 24] по ряду связей с артериальным давлением, содержанием липидов, курением и избыточным весом не были достоверно воспроизведены в недавнем популяционном исследовании ASKLEPIOS [46]. Напротив, в том же исследовании была показана взаимозависимость между «букетом» вредных привычек и более короткой длиной теломер, свидетельствуя о том, что именно комбинация факторов риска, а не отдельные факторы могут приводить к укорочению теломер [28]. В любом случае, имеются убедительные данные, что длина теломер предсказывает как ИБС [29, 46], так и смертность от всех причин [28]. Рядом авторов показано, что генетически обусловленная эссенциальная гипертония, возникающая в молодом возрасте, по многим аспектам является моделью раннего сосудистого старения и ассоциируется с более короткими теломерами [39]. Более короткие теломеры могут быть либо первичным явлением, что запрограммировано генетическими особенностями или характером роста плода, либо вторичным, что связано с повышенным обновлением клеток. Программа, заложенная при развитии плода, влияет не только на длину теломер, но и на активность теломеразы – фермента, регулирующего восстановление их длины [14]. Но, безусловно, необходимы дополнительные исследования для объяснения молекулярных механизмов, определяющих функциональные связи между дисфункцией теломер и старением сосудов.

Нидерландское исследование тревоги и депрессии обнаружило четкую взаимосвязь укорочения длины теломер с аномальным метаболическим профилем. Авторы предположили, что клеточное старение (укорочение теломер) играет роль в возникновении различных соматических заболеваний, формирующихся с возрастом, благодаря воздействию на метаболические процессы [44]. Связь между длиной теломер и артериальной жесткостью и сосудистым старением до конца не расшифрована, но поскольку длина теломер считается маркером биологического старения, она должна также рассматриваться и в аспекте сосудистого старения [13]. Параллельно с уменьшением длины теломер в качестве еще одного маркера сосудистого старения рассматривается так называемая «скорость истощения» теломер.

#### ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ

Артериальная жесткость является важным маркером риска последующих кардиоваскулярных событий и кардиоваскулярной смертности, поскольку ассоциирована с соответствующими факторами риска. Артериальная жесткость рассматривается также и во взаимосвязи с общей смертностью, поскольку служит маркером старения и, соответственно, увеличивает риск многих причин смерти [3, 13]. Артериальная жесткость может определяться как прямыми, так и косвенными методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является прямой метод – оценка скорости распространения пульсовой волны. К одному из косвенных лабораторных методов определения артериальной жесткости относится оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Доказана взаимосвязь жесткости аорты с уровнем ММП-9 при ИБС [55]. С другой стороны, показано, что у здоровых индивидуумов снижение эластичности и повышение жесткости сосудов могут быть предикторами развития ИБС. Активность ММП-9, ММП-2 и сывороточной эластазы ассоциируются как с артериальной жесткостью, так и с развитием систолической АГ. Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней (как и ММП-2) вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [55, 56].

С целью сопоставления поражения коронарных и брахиоцефальных артерий, показателей системного воспаления, содержания ММП-9 и относительной длины теломер у больных ста-

бильной ИБС различных возрастных групп нами обследовано 58 больных стенокардией напряжения 1–3 функционального класса, в том числе 34 – молодого и среднего возраста (33–59 лет;  $51,4 \pm 5,5$  года; 1-я группа) и 24 пожилых (60–74 лет;  $64,9 \pm 3,9$  лет;  $p < 0,01$ ; 2-я группа), не страдающих СД. Больные 2-й группы характеризовались большей длительностью ИБС ( $5,9 \pm 5,7$  года при  $2,9 \pm 2,6$  года для лиц 1-й группы;  $p < 0,05$ ) и большей частотой перенесенного инфаркта миокарда (соответственно 70,8 и 58,8 %). 1-я и 2-я группы были сопоставимы по частоте АГ (соответственно 97,1 и 95,8 %), ожирения (70,5 и 79,2 %), нарушения толерантности к углеводам (25,5 и 25,0 %). Содержание ММП-9 определяли с помощью тест-системы Human MMP-9 Immunoassay (США), цитокинов – с использованием тест-системы Вектор Бест (РФ). Измерение относительной длины теломер геномной ДНК, экстрагированной из образцов крови с помощью стандартных процедур, происходило методом ПЦР в реальном времени по оригинальному протоколу [8].

По данным коронарографии, в 1-й группе достоверно чаще, чем во второй, определялось однососудистое поражение (соответственно 26,5 и 8,3 %;  $p < 0,01$ ). Критериями мультифокального атеросклероза служили атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (47,1 % в 1-й группе и 37,5 % во 2-й группе) и утолщение комплекса интима-медиа до  $1,2 \pm 0,2$  см в обеих группах. Уровни цитокинов (интерлейкины 6, 8, 10, 18), сывороточных маркеров системного воспаления, были снижены в обеих группах без достоверных различий, что, очевидно, связано с высокой частотой приема статинов (50,0 % пациентов 1-й группы и 39,6 % лиц 2-й группы) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина (соответственно 85,3 и 91,7 %). Концентрация С-реактивного белка в крови составила соответственно  $3,6 \pm 1,2$  и  $2,4 \pm 4,9$  мг/л. В обеих группах содержание ММП-9 превышало норму (соответственно  $499,7 \pm 260,9$  и  $674,5 \pm 329,5$  нг/мл), что косвенно отражает повышение жесткости сосудистой стенки. В 1-й группе относительная длина теломер была больше, чем во 2-й (соответственно  $2,3 \pm 0,3$  и  $0,5 \pm 0,1$  усл. ед.;  $p < 0,01$ ). Полученные нами на предварительном этапе наблюдения данные показали, что у пациентов со стабильной ИБС молодого и среднего возраста чаще регистрируется однососудистое поражение коронарного русла, но при этом они не различаются с группой пожилых больных по частоте таких кардиоваскулярных факторов риска, как АГ, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе



при большой частоте курения, а также по лабораторным маркерам системного воспаления и сосудистой жесткости [1].

Известно о четкой ассоциации артериальной жесткости с возрастом и АГ [9, 37]. Старение сосудов взаимосвязано с величиной АД и способствует повышению пульсового давления в пожилом и старческом возрасте, хотя, конечно, и негемодинамические компоненты (гипергликемия, дислипидемия) влияют на процессы сосудистого старения. В недавно завершенных одномоментных исследованиях обнаружена ассоциация артериальной жесткости с СД и маркерами нарушенного метаболизма глюкозы [47, 51]. Пациентам с конечной стадией хронической болезни почек также свойственно повышение центрального давления [6]. Как детям, так и взрослым лицам с абдоминальным ожирением присущ фенотип гиперкинетической гемодинамики, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией и повышенной жесткостью сосудов [47]. Результатами проспективного исследования подтверждено, что абдоминальное ожирение является предиктором повышенной артериальной жесткости у мужчин наряду с курением, повышением уровня С-реактивного белка и пульсовым давлением на протяжении 16–20 лет наблюдения [21].

#### ПОДХОДЫ К УМЕНЬШЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

Коррекция образа жизни является основой воздействия на сердечно-сосудистые факторы риска и лечения ЭВА-синдрома. В первую очередь это относится к повышению физической активности, борьбе с курением, что даже в большей степени, чем соблюдение диеты и снижение веса, способствует уменьшению симпатической активности. Физическая активность улучшает показатели гемодинамики и функциональное состояние сосудов, оказывает метаболический контроль. Что касается снижения веса, то в американском исследовании, посвященном интенсивному контролю над факторами риска у больных с СД 2 типа и ожирением (Action for Health in Diabetes) [31] не обнаружено ассоциаций между снижением веса, с одной стороны, и уменьшением сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, с другой. Ряд нефармакологических подходов, способствующих снижению артериальной жесткости, включающие низкосолевою диету, ограничение употребления алкоголя, употребление чеснока, линолевой кислоты, рыбьего жира, зеленого чая, горького шоколада, красного вина, детализированы в ряде обзоров [36]. Имеется достаточно доказательств влияния аэробных

упражнений как компонента, уменьшающего сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, и на предотвращение сосудистого старения [22, 48]. Не случайно в Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (European Joint Task Force V Guidelines) аэробным упражнениям присвоен уровень I и класс A доказанности [43]. К новым исследованиям следует отнести SPARTE study, касающееся влияния мультифакторной немедикаментозной интервенции на сосудистую жесткость [25], и BP-GUIDE study [49].

Блокада ренин-ангиотензиновой системы давно известна как эффективный метод уменьшения артериальной жесткости за счет непосредственного снижения АД. Новые классы препаратов, такие как ингибиторы вазопептидазы и альдостеронсинтазы, имеющие целью воздействие на механизмы развития АГ и метаболические пути, находятся на различных стадиях исследования при гипертензии [26]. Изучение их влияния на артериальную жесткость, несомненно, поможет в расшифровке их фармакологического эффекта в лечении АГ и ЭВА-синдрома. Некоторые новые антидиабетические препараты (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, аналоги и миметики инкретина), равно как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, также рассматриваются в аспекте потенциального уменьшения не только гипергликемии, но и сердечно-сосудистого риска, что было подтверждено в контролируемых рандомизированных исследованиях [17].

Исследования последних лет по расшифровке фармакологического воздействия на ренин-ангиотензиновую систему посвящены изучению селективных агонистов рецепторов к ангиотензину II второго типа, обозначаемых C21. Эти молекулы повышают физиологические механизмы защиты сосудистой системы, оказывая вазопротективное действие, основанное на противовоспалительных эффектах и уменьшении ремоделирования сосудистой стенки. В настоящее время доступны лишь результаты исследований на животных, но они убедительно демонстрируют снижение артериальной жесткости при экспериментальной гипертензии [52, 42]. Другие позитивные эффекты C21 включают нейропротекцию и улучшение метаболизма глюкозы. Если они будут воспроизведены на людях при хорошей переносимости, данный препарат займет достойное место среди вазопротекторов в комбинации с антигипертензивными и липидснижающими препаратами.

Активаторы рецепторов NF-κB (RANK) – RANK-лиганды (RANKL) и остеопротогерин (OPG) могут иметь позитивные эффекты при диабетических ангиопатиях. Имеются серьезные фундаментальные и клинические научные дока-

зательства того, что модуляция сигнальной системы RANKL/RANK/OPG будет ассоциирована с противовоспалительным эффектом и уменьшением кардиоваскулярных событий и осложнений у больных СД [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расшифровка и описание синдрома раннего сосудистого старения являются открытием новой модели для изучения и ранней профилактики, вызывая тем самым интерес у многих специалистов, и дают новые перспективы в изучении ассоциаций метаболического синдрома. Необходимы исследования по дальнейшему пониманию взаимоотношений артерио- и атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение теломер открывает огромное поле для изучения взаимосвязи биологического возраста и кардио-метаболических факторов риска. Контроль артериальной жесткости и показателей центральной гемодинамики должен в итоге способствовать улучшению прогноза и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхонтов Д.А., Коростелева Е.В. Особенности течения и приверженности к лечению при различных вариантах стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией у жителей г. Новосибирска // Компл. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. (4). 13–18.
2. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals // Circulation. 1991. (83). 356–362.
3. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S.G., Benjamin E.J. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. (63). 636–646.
4. Bilo G., Giglio A., Styczkiewicz K., Caldara G., Maronati A., Kawecka-Jaszcz K. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall // J. Hypertens. 2007. (25). 2058–2066.
5. Boggia J., Li Y., Thijs L., Hansen T.W., Kikuya M., Björklund-Bodegard K. et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study // Lancet. 2007. (370). 1219–1229.
6. Briet M., Pierre B., Laurent S., London G.M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD // Kidney Int. 2012. (82). 388–400.
7. Burgess S., Butterworth A., Malarstig A., Thompson S.G. Use of Mendelian randomisation to assess potential benefit of clinical intervention // BMJ. 2012. (345). e7325.
8. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // Nucleic Acids Res. 2009. (37). e21.
9. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review // Hypertension. 2009. (54). 1328–1336.
10. Chirinos J.A., Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans // Hypertension. 2010. (56). 563–570.
11. Chirinos J., Segers P., Gillebert T.C., Gupta A.K., De Buyzere M.L., De Bacquer D. et al. on behalf of the Asklepios Investigators. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans // Hypertension. 2012. (60). 64–70.
12. Codd V. et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease // Nat. Genet. 2013. (45). 422–427.
13. Denil S.L., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Daele C.M., Segers P., De Bacquer D. et al. Asklepios Investigators. On cross-sectional associations of leukocyte telomere length with cardiac systolic, diastolic and vascular function: the Asklepios study // PLoS One. 2014. 9. e115071.
14. D'Agostino R.B., Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // Circulation. 2008. (117). 743–753.
15. Di Rienzo M., Grassi G., Pedotti A., Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24h average blood pressure // Hypertension. 1983. (5). 264–269.
16. Eichler K., Puhan M.A., Steurer J., Bachmann L.M. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review // Am. Heart J. 2007. (153). 722–731.
17. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. 2011. (108). 52–58.
18. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // N. Engl. J. Med. 2008. (359). 61–73.
19. Gottsäter M., Östling G., Persson M., Engström G., Melander O., Nilsson P.M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: The Malmö Diet and Cancer study // J. Hypertens. 2015. (33). 957–965.
20. Haycock P.C. et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2014. (349). g4227.

21. Johansen N.B., Vistisen D., Brunner E.J. et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study // PLoS One. 2012. 7(5). e37165.
22. Kokkinos P., Myers J., Doumas M., Faselis C., Manolis A., Pittaras A. et al. Exercise capacity and all-cause mortality in prehypertensive men // Am J. Hypertens. 2009. (22). 735–741.
23. Lacolley P., Bezie Y., Girerd X., Challande P., Benetos A., Boutouyrie P. et al. Aortic distensibility and structural changes in sino-aortic denervated rats // Hypertension. 1995. (26). 337–340.
24. Lacolley P., Glaser E., Challande P., Boutouyrie P., Mignot J.P., Duriez M. et al. Structural changes and in situ aortic pressure-diameter relationship in longterm chemical-sympathectomized rats // Am J. Physiol. 1995. (269). 407–416.
25. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. Hypertension. 2012. (60). 518–522.
26. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension // Lancet. 2012. (380). 591–600.
27. Logan J.G., Engler M.B., Kim H. Genetic Determinants of Arterial Stiffness // J. Cardiovasc Transl. Res. 2015. 8. 23–43.
28. Mancía G., Parati G., Hennig M., Flatau B., Omboni S., Glavina F. et al. ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // J. Hypertens. 2001. (19). 1981–1989.
29. Mancía G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment // J. Hypertens. 2012. (30). 1241–1251.
30. Mena L., Pintos S., Queipo N.V., Aizpu'rua J.A., Maestre G., Sulbará'n T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability // J. Hypertens. 2005. (23). 505–511.
31. National Institute of Health. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes (press release). NIH News, 19th October 2012.
32. Ndip A., Wilkinson F.L., Jude E.B., Boulton A.J., Alexander M.Y. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy // Diabetologia. 2014. (57). 2251–2260.
33. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // Hypertension. 2009. (54). 3–10.
34. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kot-sis V., Narkiewicz K., Parati G. et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention // J. Hypertens. 2013. (8). 1517–1526.
35. Nilsson E.D., Elmståhl S., Minthon L., Nilsson P.M., Pihlgård M., Tufvesson E., Nägga K. Nonlinear association between pulse wave velocity and cognitive function: a population-based study // J. Hypertens. 2014. (32). 2152–2157.
36. Ong K.T., Delorme S., Pannier B., Safar M.E., Benetos A., Laurent S., Boutouyrie P. Investigators. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients // J. Hypertens. 2011. (29). 1034–1042.
37. O'Rourke M.F., Safar M.E., Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature // Vasc. Med. 2010. (15). 461–468.
38. Paoletti R., Bolego C., Poli A., Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis // Vasc. Health Risk Manag. 2006. (2). 145–152.
39. Palatini P., Casiglia E., Gąsowski J., Gluszek J., Jankowski P., Narkiewicz K. et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension // Vasc Health Risk Manag. 2011. (7). 725–739.
40. Parati G., Faini A., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. 2006. (8). 199–204.
41. Parati G., Vrijens B., Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding // Am. J. Hypertens. 2008. (21). 123–125.
42. Paulis L., Becker S.T., Lucht K., Schwengel K., Slavic S., Kaschina E., Thöne-Reineke C., Dahlöf B., Baulmann J., Unger T., Steckelings U.M. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension: the effect on pulse wave velocity and aortic remodeling // Hypertension. 2012. (59). 485–492.
43. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W.M. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts // Eur. Heart J. 2012. (33). 1635–1701.
44. Révész D., Milaneschi Y., Verhoeven J.E., Penninx B.W. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1851>.
45. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Borlaug B.A., Rodeheffer R.J., Kass D.A. Ageand gender-related ventricular-vascular stiffening: a communitybased study // Circulation. 2005. (112). 2254–2262.
46. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension // Lancet. 2010. (375). 938–948.



47. Scuteri A., Cunha P.G., Rosei E.A. et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: A cross-countries study // *Atherosclerosis*. 2014. (233). 654–660.
48. Seals D. R., Walker A.E., Pierce G.L., Lesniewski L.A. Habitual exercise and vascular ageing // *J. Physiol*. 2009. (587). 5541–5549.
49. Sharman J.E., Marwick T.H., Abhayaratna W.P., Stowasser M. Rationale and design of a randomized study to determine the value of central Blood Pressure for GUIDing managEment of hypertension: the BP GUIDE study // *Am. Heart J*. 2012. (163). 761–767.
50. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R., O'Brien E.T., Clement D., de Leeuw P.W. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *JAMA*. 1999. (282). 539–546.
51. Stehouwer C.D., Henry R.M., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease // *Diabetologia*. 2008. (51). 527–539.
52. Steckelings U.M., Paulis L., Namsolleck P., Unger T. AT2 receptor agonists: hypertension and beyond // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2012. (21). 142–146.
53. Thomsen T.F., McGee D., Davidsen M., Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study // *Int. J. Epidemiol*. 2002. (31). 817–822.
54. Tzanetakou I.P., Nzietchueng R., Perrea D.N., Benetos A. Telomeres and their role in aging and longevity // *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2014. (12). 726–734.
55. Yasmin, Mc Eniery C.M., Wallace S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // *Authorinformation Erratum Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005. (25). 372–378.
56. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // *Cardiovasc. Res*. 2006. 69 (3). 636–645

## EARLY VASCULAR AGING. NOWADAYS STATUS OF THE PROBLEM.

Peter M. NILSSON<sup>1</sup>, Davyd Alexandrovich YAKHONTOV<sup>2</sup>, Yulia Olegovna OSTANINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dpt of Clinical Sciences Lund University, Malmö, Sweden

IM Nilssons gata 32, 2nd floor Skåne University Hospital S-205 02 MALME SWEDEN

<sup>2</sup> Novosibirsk Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

For a number of years research dedicated to understand atherosclerosis dominated, and for many good reasons as this pathophysiological process is proximal to the CVD. In recent years, research has been devoted to an earlier stage of vascular pathology (arteriosclerosis) and the new concept of Early Vascular Ageing (EVA) that has been developed by a group of mostly European researchers. The genetic aspects of EVA-syndrome, telomere biology, systemic inflammation, arterial stiffness measurement direct and indirect methods are at great focus of interest. There are still no unifying EVA treatment methods, only recommendations for conventional cardiovascular risk factor control. New interventions are being developed, not only new antihypertensive drugs but also new drugs for vascular protection, i.e. the selective Angiotensin-II (AT2) agonist named Compound 21 (C21). Human studies are awaited.

**Key words:** vascular ageing, hypertension, CAD, arteriosclerosis, arterial stiffness, metabolic syndrome, telomeres, matrix metalloproteinase.

*Nilsson Peter M.* – professor of cardiovascular research, consultant, e-mail: peter.nilsson@med.lu.se

*Yakhontov D.A.* – doctor of medical sciences, e-mail: mich99@mail.ru

*Ostanina Yu.O.* – postgraduate student, e-mail: Julia679@yandex.ru



## СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Павел Геннадьевич МАДОНОВ<sup>1,2</sup>, Наталья Викторовна КОВАЛЕВА<sup>1,2</sup>,  
Константин Игоревич ЕРШОВ<sup>1,2</sup>, Светлана Владимировна МИШЕНИНА<sup>1</sup>,  
Наталья Владимировна КИХТЕНКО<sup>2</sup>, Дмитрий Александрович ТИМИНСКИЙ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент»  
630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, ул. Технопарковая, 10

<sup>3</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2  
630008, г. Новосибирск, ул. Тургенева, 155

---

В данной статье приведены материалы по обобщению и анализу современных и перспективных фармакологических методов лечения тромбоза венозной системы головного мозга.

---

**Ключевые слова:** тромбоз церебральных вен, тромбоз венозных синусов, антикоагулянтная терапия, тромболитическая терапия, лимфостимуляция.

---

Ишемические заболевания головного мозга (ИЗГМ) являются мультидисциплинарной проблемой современной медицины. ИЗГМ – одна из наиболее распространенных нозологий как в структуре неврологического приема, так и у врача общей практики. Важно отметить, что в последние годы отмечается тенденция к увеличению встречаемости этих нарушений не только в пожилом возрасте, но и среди лиц среднего и молодого возраста. ИЗГМ занимают второе место после ишемической болезни сердца среди причин инвалидности взрослого населения. В структуре ИЗГМ можно выделить две нозологические группы, напрямую связанные с патологическим тромбообразованием:

1. Артериальный ишемический инсульт, протекающий в виде острой недостаточности мозгового кровообращения с высоким риском смерти.

2. Тромбоз венозной системы головного мозга (ТВСГМ), включающий тромбоз церебральных вен (ТЦВ) и тромбоз венозных синусов (ТВС);

протекает в виде хронической недостаточности мозгового кровообращения и проявляется ухудшением памяти, головной болью, головокружением, шумом в голове, снижением работоспособности, дефицитом интеллекта, что в целом с высокой долей вероятности может привести к инвалидности.

В обоих случаях существенно ухудшается качество жизни больного человека, что отрицательно отражается на его финансовом положении и ложится тяжелым бременем на государственный бюджет здравоохранения всех уровней.

Только в 2000-х годах благодаря внедрению в клиническую практику компьютерных томографов с большим разрешением стали появляться работы по детальному изучению причин ТВСГМ, анализу терапевтических методик, поиску наиболее эффективных медицинских технологий диагностики и лечения. На томографах с высокой напряженностью поля отчетливо видны не только массивные тромботические массы,

---

*Мадонов П.Г.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: madonov@scpb.ru

*Ковалева Н.В.* – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

*Ершов К.И.* – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

*Мишенина С.В.* – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

*Кихтенко Н.В.* – зам. начальника научно-исследовательского отдела

*Тиминский Д.А.* – врач анестезиолог-реаниматолог

но и пристеночные тромбы, которые вызывают турбулентность крови, травму эндотелия, локальные сосудистые спазмы. По современным представлениям, основным фактором риска развития ТВСГМ является тромбофилическое состояние, опосредованное генетической предрасположенностью, использованием оральных контрацептивов, индуцированное беременностью, черепно-мозговой травмой, тяжелым инфекционно-воспалительным заболеванием [11]. Эпидемиологический анализ показал, что ТЦВ чаще встречается у молодых людей, при этом 75 % из них – женщины [11]. Частота рецидивов венозного тромбоза за год варьирует в диапазоне от 2,0 до 2,4/100 человеколет [7, 14]. Несмотря на то что клинический исход ТЦВ более благоприятный, чем исход при артериальном ишемическом инсульте, статистика летальности выглядит печально: смертность в острую фазу ТЦВ составляет 5,6 % (в диапазоне 0–15,2 %), на стадии восстановления в период от 6 месяцев до 10,2 года – 9,4 % (0–39 %), инвалидность отмечается у 10,0 % пациентов [6]. Совершенно очевидно, что ТВСГМ является не только значимой проблемой современной медицины, но и своего рода вызовом врачебному сообществу, основанным на противоречии между хорошими возможностями диагностики, большим арсеналом лекарственных препаратов и удручающими качественными показателями лечения. Анализ современной литературы, посвященной лечению ТВСГМ, показал малое количество проведенных клинических исследований (КИ) и обобщений опыта применения новых фармакологических методик. Первые публикации по проведенным КИ у больных с ТВС относятся к 1991 и 1999 гг. [2, 10].

В современной медицине формирование парадигмы лечения любого заболевания заключается в разработке патогенетически значимых фармакологических методик без тенденции к полипрагмазии. В настоящее время основу патогенетически обоснованного лечения ТЦВ и ТВС составляет антикоагулянтная (АТ) и тромболитическая терапия (ТЛТ).

Наиболее эффективным методом АТ является фармакотерапия препаратами гепарина. Сравнение нефракционированных гепаринов (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с действием плацебо при экстренной терапии ТЦВ проводилось в двух рандомизированных КИ и одном метаанализе [2, 5, 10], в которых установлено снижение смертности при использовании НФГ и НМГ (относительный риск 0,33; 95%-й доверительный интервал 0,08–1,21). Последние рекомендации Американской ассоциации сердца, Американской ассоциации инсульта, Евро-

пейской федерации неврологических обществ и Американской коллегии пульмонологов говорят о необходимости назначать АТ всем пациентам с ТЦВ, которые не имеют к этому прямых противопоказаний [9, 13, 16]. Для нестабильных пациентов или для пациентов, требующих инвазивных процедур, НФГ могут быть более предпочтительны благодаря более короткому периоду полувыведения. Остается спорным вопрос, обеспечивает ли ранняя АТ после ишемического инсульта реальную защиту от ранней повторной эмболии, или она создает неприемлемый риск геморрагии [1]. Безопасность АТ у пациентов с сопутствующим внутримозговым кровотечением не отражена в специальных КИ, но опубликованные данные позволяют считать, что факт случившегося внутримозгового кровотечения не является безусловным противопоказанием для АТ [2, 10]. Есть мнение, что сопутствующее внутримозговое кровотечение при ТЦВ преимущественно связано с повышением внутричерепного давления [11].

КИ по изучению оптимального курса АТ для вторичной профилактики тромбоза у пациентов с ТЦВ не проводилось. В систематическом обзоре [6], объединяющем результаты 13 сообщений о применении АТ для профилактики тромбоза, продолжавшихся от 12 до 145 месяцев, частота рецидивов составила 2,8 %, а доля венозного тромбоза, за исключением ТЦВ, – 3,7 %. В двух опубликованных сообщениях об опыте применения АТ представлены данные, что частота рецидивов любого вида венозного тромбоза после прекращения лечения антикоагулянтами в медиане наблюдений 6 лет и 40 месяцев составила 2,0 % [14] и 3,5 % [7] в год. В некоторых наблюдениях установлено, что риск рецидива тромбоза был связан с мужским сексом на фоне имеющейся тяжелой тромбофилии [14], с возрастом и имеющейся полицитемией или тромбоцитемией [15]. В Рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ [16] установлен срок АТ: при наличии факторов риска ТЦВ – 3 месяца, при их отсутствии и при наличии легкой тромбофилии (mild thrombophilia) – 6–12 месяцев, при рецидивирующем ТЦВ или в случае тяжелой тромбофилии (severe thrombophilia) – бессрочное лечение.

В клинических рекомендациях по ведению тромбозов 2016 г. (Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites) [9], в которых достаточно много внимания уделено ТЦВ, указано, что антикоагулянты с коротким периодом полувыведения следует вводить в течение первых дней терапии. Введение пероральных антикоагулянтов следует отложить до тех пор, пока пациент не станет клинически стабильным, и не

улучшатся патологические проявления тромбоза, выявленные магниторезонансной томографией. Пациентам с временными факторами риска ТЦВ необходимо назначать как минимум 3-месячное лечение антикоагулянтами. Пациентам, для которых факторы риска не выявлены, необходимо назначать 6-месячное лечение антикоагулянтами. Для пациентов с рецидивами ТЦВ и с постоянными факторами риска, включая тяжелую тромбозфилию (врожденный дефицит антитромбина, протеина С или протеина S; антифосфолипидный синдром, редкая гомозигота по фактору V (мутация FV Leiden), фактору II (протромбину) или комбинированная гетерозиготная мутация генов этих белков) показан бессрочный прием антикоагулянтов.

Главный этиологический фактор любого тромбоза – сформировавшийся в просвете сосуда тромб, соответственно, основой этиотропного лечения служит ТЛТ. Это утверждение невозможно игнорировать и опровергнуть, однако ТЛТ является сегодня стандартным способом лечения больных только в острейшем периоде артериального ишемического инсульта и ТЦВ и только при отсутствии противопоказаний [12]. В Российской Федерации порядок проведения ТЛТ регламентирован Приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». В работе сосудистых центров ТЛТ является стандартным методом лечения артериального ишемического инсульта, но предназначен для использования специалистами, имеющими достаточный опыт в проведении ТЛТ (не менее 40 проводимых процедур в год). В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями ведущих клиник [3, 4] применение ТЛТ в каждом конкретном случае должно быть основано на оценке соотношения риска процедуры и потенциальной пользы для пациента. Рекомендации Европейской федерации неврологических обществ предлагают использование ТЛТ только для пациентов, у которых состояние ухудшается, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию в отсутствие обширных внутримозговых кровоизлияний [16]. Последний крупный опубликованный метаанализ, включающий данные девяти ранее проведенных рандомизированных исследований (NINDS A и B, ECASS I, II и III, ATLANTIS A и B, EPITHET, IST-3 – всего 6756 пациентов) по ТЛТ с применением альтеплазы в течение 4,5 часов от начала ишемической катастрофы, демонстрирует достижение лучших функциональных исходов, чем без применения ТЛТ [20]. Наряду с этим есть публикации, в которых анализ результатов

реальной клинической практики вне рамок КИ дает обескураживающие данные об эффективности ТЛТ – общая частота реканализации всего 21,3 % [10], при этом необходимо иметь в виду, что физиологический фибринолиз/тромболизис в состоянии обеспечить спонтанную реперфузию с вероятностью в 20–25 %.

Роль ТЛТ при неотложной терапии ТЦВ рассматривалась в одном Кохрейновском и трех систематических обзорах [3, 4, 8, 17]. Результаты показывают, что риск геморрагических осложнений при ТЛТ достаточно высок при невысокой эффективности лечения. Последние зарубежные рекомендации 2016 г. трактуют использование как системного, так и локального тромболизиса только для очень небольшого круга пациентов высокого риска, чье состояние достоверно ухудшается по причине тромбоза на фоне применения антикоагулянтов [9].

Таким образом, совершенно очевидно, что в настоящий момент нет фармакологической технологии, которая бы обеспечивала больных с ТВСГМ высокоэффективной и безопасной терапией. Это обстоятельство является своего рода раздражающим стимулом для фармакологов и клиницистов в плане поиска инновационных лекарственных препаратов и разработки новых медицинских технологий.

В 2007 г. в РФ зарегистрирован оригинальный инновационный лекарственный препарат Тромбовазим<sup>®</sup>, который в качестве активной фармакологической субстанции содержит пегилированный субтилизин. Стартовая идея Тромбовазима<sup>®</sup> заключалась в создании перорального тромболитического лекарственного препарата. Очевидно, что активная молекула такого препарата должна представлять собой фибринолитический и тромболитический фермент, способный быстро и интенсивно растворить тромб посредством гидролиза фибрина и клеточно-белкового детрита. В качестве активного действующего вещества в препарате Тромбовазим<sup>®</sup> используется уникальный природный фермент – субтилизин, который продуцируют бактерии *Bacillus subtilis*. Уникальность его ферментативного действия в том, что он растворяет только белки, утратившие свою нативную, естественную природу, не оказывая никакого действия на нормальные протеины. Тромбовазим<sup>®</sup> действует строго прицельно на сформировавшийся тромб, не вызывая угрозы развития кровотечений. Проблема необходимой высокой энтеральной биодоступности и отсутствия аллергогенности субтилизина решена посредством электронно-лучевой пегилиции фермента [5], в результате которой ферментативная активность полностью не утрачивается, а сохраняется

терапевтически значимой в отношении тромба. Пегилированный субтилизин хорошо проникает в кровоток из кишечника с биодоступностью 18 %. В РФ Тромбовазим® применяют в течение 7 лет, назначают его преимущественно при тяжелой патологии вен нижних конечностей, сопровождающейся развитием хронической венозной недостаточности [6].

Первый опыт клинического применения Тромбовазима® в случае ТВС был представлен у больных с сочетанной патологией [7]. Проанализированы результаты лечения 13 больных с выявленными на компьютерной томографии ТВС и хронической венозной недостаточностью. По данным томографического исследования наблюдались сочетанные тромбозы. Локализация визуализированных тромбов: поперечный синус – 10, сигмовидный – 9, венозный – 1, прямой – 1. Характер расположения тромба – пристеночное, внутривенное и субтотальное. При оценке показателей томографического исследования после проведения терапии Тромбовазимом® установлено, что в 46 % случаев происходит полное восстановление кровотока до нормальных величин, в остальных 54 % случаев отмечается значимое увеличение кровотока. У 69 % пациентов 15-дневный курсовой прием Тромбовазима® обеспечил полное устранение тромбоза синуса. Таким образом, включение препарата Тромбовазим® в комплексную терапию ТВС, протекающего на фоне хронической венозной недостаточности, позволило у всех пациентов добиться значимого увеличения мозгового кровотока в зоне тромбоза, при этом у всех пациентов достигнута положительная динамика неврологического статуса. Особенным образом следует отметить, что ни у одного пациента не зафиксировано отрицательной динамики параметров гемостаза и клинических симптомов кровоизлияний.

Одним из важнейших патогенетических механизмов нарушений гемоликвородинамики при ТГСВМ является высокое внутричерепное давление (ВЧД). Существенный вклад в этот процесс вносит сниженный венозный и лимфатический отток из полости черепа и головного мозга. Более того, опубликованы данные о развитии сопутствующего ТЦВ внутримозгового кровотока с повышенным ВЧД [11]. Физиология гемоликвородинамики хорошо изучена и дает основу для поиска таргетных фармакодинамических эффектов. Одним из перспективных направлений лечения ТГСВМ является лимфостимуляция из интерстиция головного мозга. Периваскулярные пространства кровеносных сосудов обеспечивают накопление и выведение тканевой жидкости из интерстиция головного мозга в субарахноидальную

щель. Спинно-мозговая жидкость из субарахноидального пространства, помимо основного оттока через пахионовы грануляции, проникает в лимфатическое русло через тканевые щели твердой оболочки мозга, периваскулярные и периневральные пространства. При высоком ВЧД возникает дефицит тока лимфы в периваскулярных, периаксиальных, периваскулярных, периневральных пространствах и тканевых щелях твердой оболочки мозга. В физиологических условиях основной отток ликвора за пределы черепа осуществляется вдоль обонятельных нитей [8].

Принимая во внимание вышеизложенные обстоятельства, представляется резонным применять эндоназальную лимфостимуляцию, воздействуя непосредственно на носовые лимфодренажные структуры. Общеизвестно, что одним из основных компонентов межклеточного матрикса является гиалуроновая кислота, обладающая высокой вязкостью. Ферментолитическое расщепление гиалуроновой кислоты облегчает движение жидкости в межклеточных пространствах, снижает отечность тканей. Наиболее выраженным лимфостимулирующим действием обладает пегилированная гиалуронидаза. Лекарственный препарат на ее основе проходит стадию доклинических исследований, в которых получены обнадеживающие результаты. Эндоназальное введение препаратов на основе гиалуронидазы обладает лимфостимулирующим действием и способствуют активному выведению жидкости из интерстиция нервной ткани, уменьшает развитие отека головного мозга.

По нашему мнению, необходимо выделить две фармакологические технологии лечения ТГСВМ. Их объединяет общая стратегия лечения, но они различны по своей методологии. Фармакологические методики нейропротекции оставлены за рамками данной статьи. Общая стратегия заключается в ликвидации тромбоза, уменьшении тромбогенного потенциала крови, нормализации гемоликвородинамики и снижении ВЧД. Методология отличается характером и прогнозом течения ТГСВМ у конкретного больного. У пациентов с ТЦВ, протекающим в виде ишемической катастрофы с опасностью депрессии витальных функций, ликвидация тромбоза должна проводиться экстренно посредством системного тромболитического лечения любыми доступными тромболитиками, снижение тромбогенного потенциала – путем применения парентеральных антикоагулянтов (препаратов гепарина); нормализация гемоликвородинамики и снижение ВЧД – посредством адекватной инфузионной терапии и вазоактивных лекарственных препаратов.

У больных с ТВС программа лечения должна быть строго обоснована с позиции безопас-



ности применяемых препаратов. В подавляющем большинстве случаев ТВС заболевание протекает подостро с постепенным нарастанием патологической симптоматики, а иногда тромбоз синусов и вовсе является случайной находкой. У этой группы больных ликвидацию тромбоза «можно поручить» естественному тромболизису на фоне профилактики продолжающегося тромбообразования. Однако следует иметь в виду, что процесс естественного тромболизиса будет протекать до 6 месяцев и потребует массивной АТ. Ликвидация тромбоза посредством ТЛТ может быть реализована путем применения Тромбовазима®, у которого есть отчетливое тромболитическое действие и отсутствуют опасности геморрагических осложнений [7]. В этом случае необходимо строго соблюдать определенные формальности при назначении «off label». В этой группе не следует использовать рутинную практику назначения антикоагулянтов. АТ должна быть строго выверена на основании исследования гемостаза и данных фармакогенетического анализа. Лимфостимулирующая терапия для снижения ВЧД может быть реализована посредством внутривенной инфузии 0,9%-го раствора NaCl из расчета 20 мл/кг в сутки в течение 10 дней [28].

Таким образом, в настоящее время сформировалось четко определенное окно возможностей для более эффективной терапии ТВСГМ. С одной стороны, стратифицированы риски антикоагулянтной и тромболитической терапии, отработана оптимальная методология применения антикоагулянтов и тромболитиков. С другой стороны, появляются новые фармакологические технологии лечения, прежде всего – пероральная тромболитическая терапия, проводятся экспериментальные исследования по фармакологической стимуляции лимфооттока, более эффективному снижению высокого ВЧД и нормализации гемоликвородинамики. Все перечисленное создает весомые предпосылки для более успешных клинических исходов ТВСГМ и значимого улучшения фармакоэкономических показателей их лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитромботическая терапия при ишемическом инсульте: руководство для врачей / ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Печатный Город, 2004. 32 с.
2. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Влияние лимфостимулирующей терапии на состояние церебральной гемодинамики у больных, перенесших черепно-мозговую травму // Сиб. мед. журн. 2007. 22 (1). 83–86.
3. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде: клинические рекоменда-

ции. Ассоциация нейрохирургов России. СПб., 2015. 35 с.

4. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Всероссийское общество неврологов. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. М., 2015. 49 с.

5. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Дубровин А.В. и др. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2013. № 4. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1115>.

6. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Шилова М.А. Фармакологические свойства и клиническое применение Тромбовазима // Флебология. 2014. 8. (2). 90–91.

7. Мадонов П.Г., Кинит Д.Н., Ершов К.И. и др. Опыт клинического применения нового лекарственного препарата Тромбовазим в сосудистой хирургии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. 21. (1). 99–104.

8. Песин Я.М., Бородин Ю.И. Водный гемостаз и лимфотропная терапия. Бишкек, 2015.

9. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A. et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites // J. Thromb. Thrombolysis. 2016. (41). 129–143.

10. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action // Stroke. 2010. 41.(10). 2254–2258.

11. De Bruijn S.F., Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis // Stroke. 1999.(30). 484–488.

12. Canhao P., Falcao F., Ferro J.M. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review // Cerebrovasc. Dis. 2003. 15.(3). 159–166.

13. Ciccone A., Canhao P., Falcao F. et al. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis // Cochrane Database Syst Rev. 2004 1:CD003693.

14. Coutinho J.M., De Bruijn S.F., DeVeber G. et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis // Stroke. 2012. (43). e41–e42.

15. Dentali F., Gianni M., Crowther M.A. et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review // Blood. 2006. (108). 1129–1134.

16. Dentali F., Poli D., Scoditti U. et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study // J. Thromb. Haemost. 2012. (10). 1297–1302.

17. Dentali F., Squizzato A., Gianni M. et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis: a systematic review of the literature // Thromb. Haemost. 2010. (104). 1055–1062.

18. Einhaupl K., Stam J., Boussier M.G. et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients // *Eur. J. Neurol.* 2010. (17). 1229–1235.
19. Einhaupl K.M., Villringer A., Meister W. et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis // *Lancet.* 1991. (338). 597–600.
20. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet.* 2014. 384. (9958). 1929–1935.
21. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // *Stroke.* 2004. (35). 664–670.
22. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association // *Stroke.* 2013. 44. (3). 870–947.
23. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke // *Chest.* 2012. (141). e601S–e636S.
24. Martinelli I., Bucciarelli P., Passamonti S.M. et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis // *Circulation.* 2010. (121). 2740–2746.
25. Miranda B., Ferro J.M., Canhao P. et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis // *Stroke.* 2010. (41). 1901–1906.
26. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D. Jr. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association // *Stroke.* 2011. (42). 1158–1192.
27. Viegas L.D., Stolz E., Canhao P. et al. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review // *Cerebrovasc. Dis.* 2014. (37). 43–50.

## CONTEMPORARY PHARMACOLOGICAL TECHNOLOGY FOR TREATMENT OF CEREBRAL VENOUS SYSTEM THROMBOSIS

Pavel Gennad'evich MADONOV<sup>1,2</sup>, Natal'ya Viktorovna KOVALEVA<sup>1,2</sup>,  
Konstantin Igorevich Yershov<sup>1,2</sup>, Svetlana Vladimirovna MISHENINA<sup>1</sup>,  
Nataliya Vladimirovna KIKHTENKO<sup>2</sup>, Dmitriy Aleksandrovich TIMINSKIY<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> LLC «Scientific Future Management»  
630559, Novosibirsk district, settlement Koltsovo, Tekhnoparkovaya str., 10

<sup>3</sup> City Clinical Emergency Hospital № 2  
630008, Novosibirsk, Turgenev str., 155

This article contains materials on the generalization and analysis of current and future pharmacological methods for treatment of cerebral venous system thrombosis.

**Key words:** cerebral venous thrombosis, venous sinus thrombosis, anticoagulant therapy, thrombolytic therapy, lymphostimulation.

**Madonov P.G.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine, e-mail: madonov@scpb.ru

**Kovaleva N.V.** – postgraduate student of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

**Yershov K.I.** – candidate of medical sciences, assistant of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

**Mishenina S.V.** – candidate of medical sciences, associated professor of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

**Kikhtenko N.V.** – deputy head of research division

**Timinskiy D.A.** – doctor anesthetist-resuscitator

## ОБНАРУЖЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs78378222 ГЕНА *TP53* В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1</sup>, Михаил Иванович ВОЕВОДА<sup>2</sup>,  
Елена Николаевна ВОРОПАЕВА<sup>2</sup>, Владимир Николаевич МАКСИМОВ<sup>2</sup>,  
Ольга Валерьевна БЕРЕЗИНА<sup>1</sup>, Игорь Борисович КОВЫНЕВ<sup>1</sup>,  
Игорь Олегович МАРИНКИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Известно, что rs78378222 гена *TP53* находится под действием отрицательного естественного отбора, механизмом которого являются злокачественные новообразования. Цель исследования – выявить частоту rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). **Материал и методы.** Генотипная ДНК выделена из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения 92 пациентов с ДВККЛ методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. В работу брались срезы ткани, содержащие не менее 80–90 % опухолевых клеток. Генотипирование rs78378222 гена *TP53* проводили методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для подтверждения наличия редкого аллеля С rs78378222 выполняли прямое секвенирование по Сенгеру. **Результаты и их обсуждение.** Частота выявления rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ составила 9/92 (9,8 %). Обращало на себя внимание обнаружение у 5 из 9 пациентов минорного аллеля С в гомозиготном состоянии. Поскольку случаи выявления редкого гомозиготного генотипа С/С rs78378222 в нормальной ткани не описаны, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ. Явление потери гетерозиготности в гене *TP53* у носителей гетерозиготного генотипа А/С rs78378222 в опухолевой ткани больных ДВККЛ является примером классического «двухударного» механизма канцерогенеза.

**Ключевые слова:** ДВККЛ, rs78378222, секвенирование, теория Кнудсена, канцерогенез.

Широкая вовлеченность аномалий *TP53* в развитие разных типов опухолей обусловлена выполнением белком p53 широкого спектра функций, предотвращающих и/или ингибирующих опухолевый рост [1, 3]. Он является основным участником и регулятором таких важнейших внутриклеточных процессов, как остановка клеточного цикла, старение, репарация ДНК, апоптоз, метаболизм, антиоксидантная защита и другие [5]. Ген *TP53* – центральный узел в молекулярной сетке

сохранности постоянства и целостности генома, а его активация приводит к изменению в уровне экспрессии более чем тысячи генов [4]. В экспериментах на мышах показано, что восстановления его функции достаточно для регресса нескольких типов рака. В экспериментах на мышах при выключении функции *TP53* злокачественные лимфомы являются доминирующей формой неоплазий [16].

**Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии,  
e-mail: postatgem@mail.ru

**Воевода М.И.** – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

**Воропаева Е.Н.** – к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, e-mail: vena.81@mail.ru

**Максимов В.Н.** – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

**Березина О.В.** – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии,  
e-mail: ovberezina@mail.ru

**Ковынев И.Б.** – д.м.н. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии,  
e-mail: kovin\_gem@mail.ru

**Маринкин И.О.** – д.м.н., проф., ректор, e-mail: rector@ngmu.ru

В отличие от других клеток организма, подверженных в условиях стресса остановке клеточного цикла, p53-независимому апоптозу или некрозу, В-лимфоциты склонны к p53-опосредованному апоптозу. По этой причине нарушение процессов программированной клеточной смерти в результате нарушения функции p53 является основополагающим для развития и прогрессии лимфо-пролиферативных заболеваний [9]. Кроме того, инактивация TP53 в В-лимфоцитах приводит к менее эффективному функционированию внутриклеточных сигнальных систем, останавливающих при повреждении клеточный цикл в фазах G1 и G2, нарушению репарации ДНК, более эффективной адаптации клеток к гипоксии и стимуляции ангиогенеза, ослаблению контроля над структурой теломер и ингибированию дифференцировки. Более того, поскольку TP53 играет центральную роль в медиации действия алкилирующих агентов и других химиопрепаратов, дефицит его функции неминуемо приводит к формированию фенотипа множественной лекарственной резистентности лимфомных клеток [13].

Ген TP53 (OMIM No. 191117) расположен на 17p13.1 и состоит из 19 144 пар нуклеотидов (п. н.). Доминантный транскрипт мРНК имеет длину 2586 п. н., включает 11 экзонов. Кодирующими являются экзоны 2-11 [1]. В структуру гена TP53 включены не только транскрибируемые области (экзоны и интроны), но и фланкирующие их 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности (НТП). Последние не выступают в качестве матрицы для синтеза белка, но входят в состав мРНК и представляют собой высококонсервативные элементы гена [6].

Подавляющее большинство работ, изучающих роль изменений в нуклеотидной последовательности гена TP53, были сосредоточены на анализе 5-8 экзонов гена, игнорируя НТП. Вместе с тем изменения в 3'-НТП могут иметь прямое биологическое действие на созревание В-лимфоцитов и активизировать лимфогенез [12]. В исследовании Yong Li et al. [10] на примере ДНК больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) впервые показано, что мутации в 3'-НТП данного гена – распространенное явление в опухоли: их имели большинство пациентов с ДВККЛ, почти все выявленные замены были расположены в подтвержденных ранее или предполагаемых по данным анализа *in silico* сайтах связывания микроРНК.

В настоящее время в гене TP53 идентифицированы сотни аллельных вариантов, часть из которых изучается в аспекте влияния на предрасположенность к развитию онкопатологии [2]. Один

из маркеров 3'-НТП гена TP53 (rs78378222 по данным dbSNP) описан в полногеномных исследованиях в контексте ассоциации с риском развития рака простаты, глиомы, базальноклеточной карциномы кожи, рака пищевода и колоректальной аденомы [17]. На крупной выборке пациентов (244 человека) показано наличие rs78378222 при ДВККЛ [12]. Данный маркер представляет собой однонуклеотидную замену в 3'-НТП гена TP53, приводящую к изменению последовательности AATAAA, которая является сигналом к полиаденилированию, на AATACA, что приводит к нарушению процессинга 3'-конца мРНК гена TP53. Экспериментальные данные показывают, что редкий аллель С rs78378222, в сравнении с аллелем А, обеспечивает значительно меньший уровень экспрессии TP53, что приводит к снижению индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов [12].

Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии. Считается, что данный маркер находится под действием отрицательного естественного отбора, механизмом которого, по всей видимости, являются злокачественные новообразования [15].

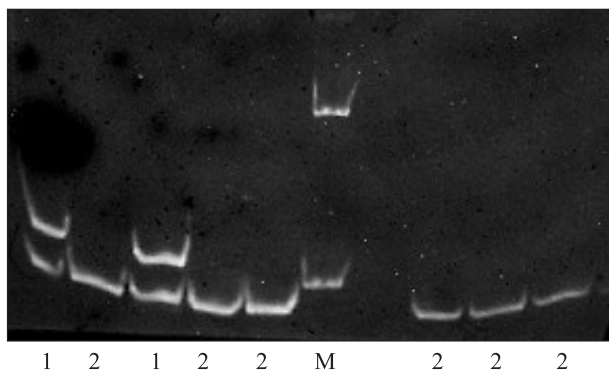
Целью данного исследования было оценить частоту мутантного аллеля rs78378222 гена TP53 в опухолевой ткани больных ДВККЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Геномная ДНК была выделена из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения 92 пациентов с ДВККЛ методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. В работу брались срезы ткани, содержащие не менее 80–90 % опухолевых клеток.

Генотипирование rs78378222 в 3'-НТП гена TP53 проводили по следующей методике. При постановке ПЦР каждая реакционная смесь объемом 25 мкл включала 10-кратный буфер Gold Star 2,5 мкл, MgCl<sub>2</sub> 10 mM 1,5 мкл, смесь дезокси-нуклеотидтрифосфатов 10 mM 0,5 мкл, 1 е.а. Taq-ДНК-полимеразы, 0,1 мкМ каждого праймера и 1 мкл геномной ДНК в концентрации 0,1 мкг/мл. ПЦР проводили в амплификаторе «Терцик» с использованием следующей программы температурно-временных циклов: предварительная денатурация – 95 °С, 5 мин; далее 31 цикл: денатурация – 95 °С, 30 с, отжиг праймеров – 60 °С, 30 с, элонгация – 72 °С, 30 с. Пост-элонгация – 3 мин. Ожидаемый размер ампликона – 106 п. н. Продукт ПЦР инкубировали с 10 е. а.





**Рис. 1.** Результаты рестрикции *Hind* III при генотипировании rs78378222 гена TP53: 1 – 106 + 84 п. н. (генотип A/C); 2 – 84 п. н. (генотип A/A); M – маркер молекулярной массы 100 п. н.

эндонуклеазы рестрикции *Hind* III в термостате при температуре 37 °C в течение 12 ч. Фрагменты гидролиза визуализировали в 5%-м ПААГ. Варианты распределения бэндов на электрофореграмме и интерпретация результатов представлены на рис. 1.

Для подтверждения наличия редкого аллеля С выполняли прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3'-НТП гена TP53, содержащего rs78378222, с применением тех же праймеров, что и для генотипирования маркера. Полученные ПЦР-продукты подвергали очистке от солей, невключившихся праймеров и дезоксинуклеотидтрифосфатов с помощью микроколонок с Sephadex™ G-50 medium (США).

Секвенирование образцов осуществляли при помощи наборов BigDye® Terminator v1.3 и v1.1 компании Applied Biosystems (США) методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) с применением полимера POP-7. Анализ результатов секвенирования и выравнивание фрагментов осуществляли с помощью программ Chromas,

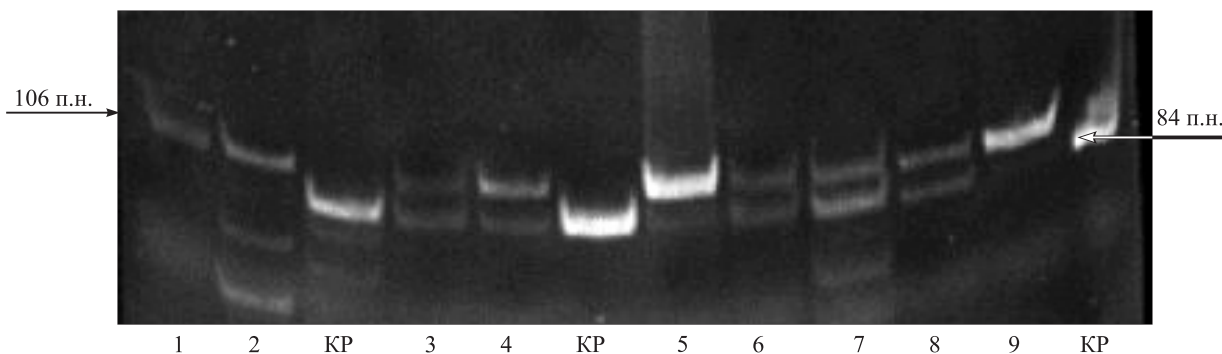
SeqScape v.2.7, Sequence Scanner. В качестве референсной использовалась последовательность гена TP53 NG\_017013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

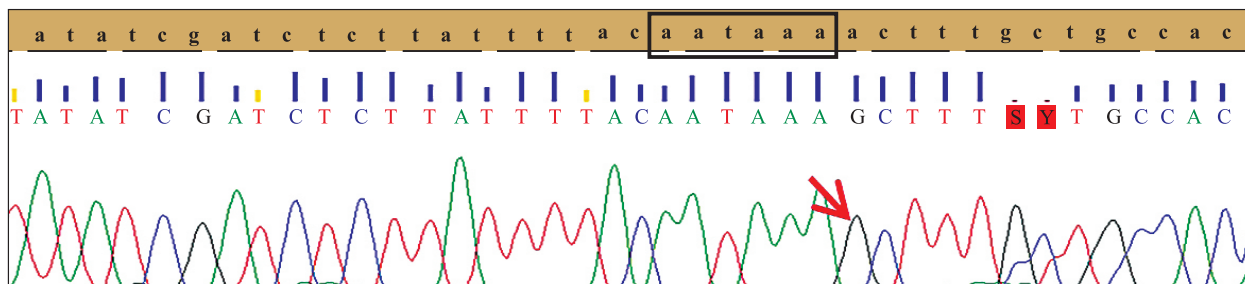
Генотипирование 92 образцов ДНК, выделенной из опухолевой ткани больных ДВККЛ, показало, что частота выявления rs78378222 составила 9/92 (9,8 %). Обращало на себя внимание обнаружение у ряда пациентов минорного аллеля С в гомозиготном состоянии (рис. 2).

Согласно дизайну генотипирования rs78378222 методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), наличие редкого аллеля С разрушает сайт рестрикции эндонуклеазы *Hind* III. Учитывая, что фиксация тканей формалином и длительное хранение образцов в парафиновых блоках способствуют сильным повреждениям ДНК, результатом которых могут быть не только значительная фрагментация нуклеиновых кислот, но и транзиции цитозин-тимин, следовало исключить разрушение сайта рестрикции *Hind* III в результате артефактиальных изменений ДНК. С этой целью выполнено прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3'-НТП гена TP53, содержащей rs78378222, всех 9 образцов ДНК из опухолевой ткани ДВККЛ, имеющих, согласно результатам ПЦР с анализом ПДРФ, минорный аллель С. Дополнительно выполнено секвенирование образца ДНК из опухолевой ткани, имеющего гомозиготный нормальный генотип A/A, а также образцов ДНК из не контактирующей с формалином периферической крови лиц, имеющих частый гомозиготный генотип A/A и гетерозиготный генотип A/C.

На рис. 3 приведен содержащий rs78378222 фрагмент сиквенса 3'-НТП гена TP53, на котором показана нормальная сигнальная последовательность, необходимая для полиаденилирования гена



**Рис. 2.** Результаты генотипирования rs78378222 методом ПЦР с анализом ПДРФ образцов опухолевой ткани больных ДВККЛ, имеющих редкий аллель С: 1–9 – номера случаев; КР – контроль рестрикции; 106 + 84 п.н. (генотип A/C); 84 п.н. (генотип A/A); 106 п. н. (генотип C/C)



**Рис. 3.** Фрагмент сиквенса 3'-НТП гена TP53, содержащей rs78378222: красным прямоугольником отмечена нормальная сигнальная последовательность полиаденилирования; стрелкой указана однонуклеотидная замена с.\*1175A>G, являющаяся результатом введения сайта рестрикции в обратный праймер для ПДРФ анализа

TP53. Поскольку для секвенирования данного фрагмента мы не разрабатывали отдельные праймеры, а воспользовались праймерами с дизайном для анализа ПДРФ, все наработанные в ходе ПЦР ампликоны содержали замену с.\*1175A>G, искусственно введенную в дизайн обратного праймера для создания сайта рестрикции эндонуклеазы Hind III. При анализе ПДРФ обращали на себя внимание разные «дозы» аллелей маркера rs78378222 на электрофореграммах, нашедшие свое отражение в результатах секвенирования данных проб. Результаты секвенирования приведены в таблице.

Поскольку случаи обнаружения редкого гомозиготного генотипа C/C rs78378222 в нормальной ткани не описаны, а выделение ДНК из парафинизированных блоков проводилось из срезов с содержанием опухолевой ткани не менее 70–80 %, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в локусе расположения rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ (случаи под номерами 1, 2, 4, 5 и 9 на рис. 2 и в таблице). В перечисленных случаях имело место значимое преобладание редкого аллеля С на электрофореграммах, а пик, соответствующий ему на хроматограмме сиквенса, по высоте соответствовал окружающим пикам. Аллель А в данных образцах обнаруживался в очень небольших количествах, и его источником могли быть клетки неопухолевого происхождения (микроокружения лимфоузла, периферической крови), находящиеся в срезе. В случаях 3, 6, 7 и 8 генотип rs78378222 был расценен как гетерозиготный, полосы, соответствующие обоим аллелям, имели примерно равную толщину на электрофореграммах, а высота пиков аллеля С и аллеля А были примерно равными и в 2 раза ниже окружающих их пиков.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследовательских работ крупных международных консорциумов с применением методов секвенирования нового поколения, про-

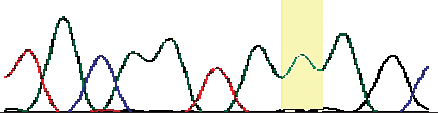
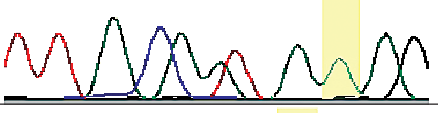
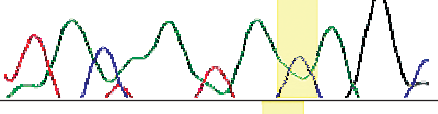
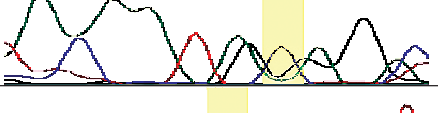
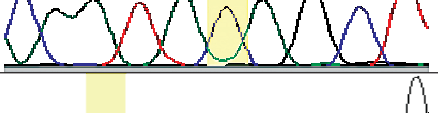
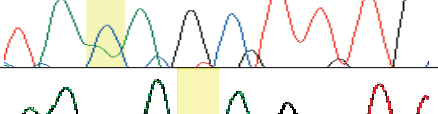
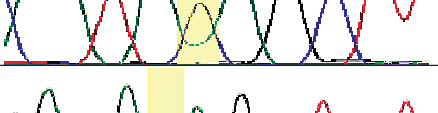
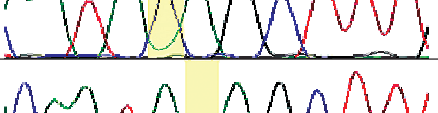
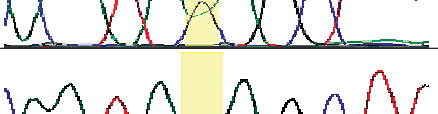
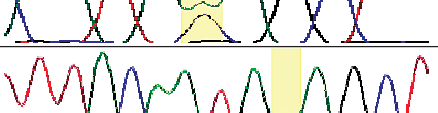
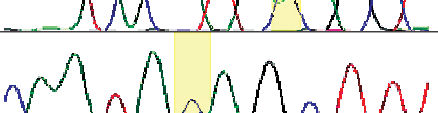
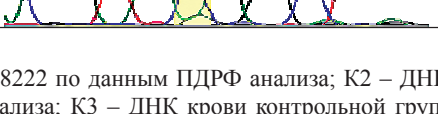
веденных в последние несколько лет, таких как Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) и International Cancer Genome Consortium (ICGC) [10, 17], определены многочисленные опухолевые специфические мутации не только в последовательностях, кодирующих аминокислотную последовательность белков, но и изменения в не-кодирующих участках генов. Аберрации в 3'-НТП гена TP53 могут являться универсальным механизмом онкогенеза, задействованным и в патогенезе ДВККЛ [6, 12]. В частности, мутации в 3'-НТП гена TP53 могут изменять взаимодействие с регуляторными микроРНК или приводить к разрушению консервативной последовательности сигнала полиаденилирования и появлению преждевременных дополнительных сигналов [6].

В 2011 г. в ходе проекта по полногеномному секвенированию впервые был описан наследуемый полиморфизм rs78378222 3'-НТП гена TP53, приводящий к нарушению процессинга 3'-конца мРНК [8]. Он затрагивает пятый нуклеотид сигнала полиаденилирования гена TP53, приводя к изменению канонической последовательности AATAAA на AATACA. Данный сигнал необходим для распознавания аппаратом полиаденилирования, последующего расщепления, полиаденилирования и экспорта зрелых мРНК в цитоплазму [12]. Функциональный анализ показал, что rs78378222 приводит к снижению как экспрессии p53, так и уровня апоптоза в клетках [14].

Строгое эволюционное закрепление сигнала полиаденилирования гена TP53 показано при исследовании генома 63 видов млекопитающих, а также древней ДНК неандертальцев и образцов Денисова [14]. Ни один из исследованных образцов ДНК не имел изменений в локусе rs78378222. Однако в 2013 г. Li et al. впервые сообщили о прогностическом значении аберраций в 3'-НТП гена TP53 при ДВККЛ, а также об обнаружении rs78378222 в опухолевой ткани больных ДВККЛ [12]. Учитывая наличие таких данных, нами выполнен анализ распространенности данного мар-

Таблица

Результаты секвенирования сиквенса 3'-НТП гена TP53, содержащей rs78378222

| Проба | Генотип                              |                                     | Фрагмент сиквенса                                                                    |
|-------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|       | по данным метода ПЦР с анализом ПДРФ | по данным секвенирования по Сенгеру |                                                                                      |
| K1    | A/A                                  | A/A                                 |    |
| K2    | A/A                                  | A/A                                 |    |
| K3    | A/C                                  | A/C                                 |    |
| C1    | C/C                                  | C/C                                 |    |
| C2    | C/C                                  | C/C                                 |   |
| C3    | A/C                                  | A/C                                 |  |
| C4    | A/C с преобладанием аллеля C         | A/C с преобладанием аллеля C        |  |
| C5    | A/C с преобладанием аллеля C         | C/C                                 |  |
| C6    | A/C                                  | A/C                                 |  |
| C7    | A/C                                  | A/C                                 |  |
| C8    | A/C                                  | A/C                                 |  |
| C9    | A/C с преобладанием аллеля C         | C/C                                 |  |

Примечание. K1 – ДНК опухолевой ткани с частым генотипом A/A rs78378222 по данным ПДРФ анализа; K2 – ДНК крови контрольной группы с генотипом A/A rs78378222 по данным ПДРФ анализа; K3 – ДНК крови контрольной группы с гетерозиготным генотипом A/C rs78378222 по данным ПДРФ анализа; C1–C9 – случаи выявления редкого аллеля rs78378222.

кера в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ г. Новосибирска. Генотипирование 92 образцов ДНК показало, что 9 (9,8 %) из них имели rs78378222. Наличие редкого аллеля С данного маркера подтверждалось методом секвенирования по Сэнгеру.

Y. Wang et al. провели первый метаанализ ассоциации маркера с риском развития опухолей [17]. В исследование были включены 34 работы с общей численностью 36 599 случаев и 91 272 контроля. Результаты показали, что rs78378222 гена TP53 был значимо связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний в целом (отношение шансов 1,5, 95%-й доверительный интервал 1,3–1,8). Таким образом, было доказано, что аллель С rs78378222 является важным фактором риска развития опухолей у человека [17].

Из миллионов полиморфизмов в геноме человека rs78378222 имеет самую сильную ассоциацию с базальноклеточной карциномой [7]. Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований, описанных в литературе, редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии [14, 17]. Вместе с тем часть проанализированных нами образцов опухолевой ткани ДВККЛ имели генотип С/С rs78378222. Так, в 5 из 9 случаев выявления данного маркера имело место значимое преобладание редкого аллеля С на электрофореграммах, а пик, соответствующий ему на хроматограмме сиквенса, по высоте соответствовал окружающим пикам. Все они, по всей вероятности, представляют собой случаи потери гетерозиготности в гене TP53 у носителей гетерозиготного генотипа А/С rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ.

Биологический смысл потери гетерозиготности в гене TP53, имеющем редкий аллель С rs78378222, при ДВККЛ может быть в следующем. В клетках, имеющих rs78378222, было подтверждено снижение уровня мРНК в сравнении с клетками без данного полиморфизма и наличием другого рядом расположенного маркера rs114831472. В случае обнаружения редкого аллеля С данного маркера уровень клеточного апоптоза был ниже, чем для клеток с диким типом гена TP53. Эти данные показывают, что полиморфизм rs78378222 нарушает экспрессию p53 и угнетает апоптоз [12]. Также предполагается, что rs78378222 может нарушать связывание miR-545 с 3'-НТП гена TP53 [15]. Поскольку сайты связывания микроРНК расположены преимущественно на 3'-НТП генов, наследуемые варианты 3'-НТП гена TP53 могут значительно влиять на его экспрессию путем отмены, ослабления или создания нового сайта связывания.

Таким образом, rs78378222 представляет собой уникальный аллельный вариант гена TP53 со снижением функции p53. Потеря нормального аллеля А способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток [12, 15].

Интересно, что описанное в настоящем исследовании наблюдение не является уникальным. В работе Y. Li et al. показано, что 1/7 случаев выявления rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ также имел гомозиготный генотип С/С [12]. Еще одна исследовательская группа провела интегративный анализ данных Cancer Genome Atlas [19] для двух опухолевых нозологий: глиобласты и аденокарциномы легкого [18]. Используя данные секвенирования мРНК TP53, авторы установили, что транскрипты гена, имеющие редкий аллель С rs78378222, приблизительно на 3 кб длиннее, чем транскрипты гена с аллелем А, что препятствовало трансляции полноценного белка p53 [18].

Биоинформационный анализ данных секвенирования экзона опухолевой ткани показал, что при глиобластомах, в отличие от аденокарциномы легкого, происходит потеря гаплотипа, несущего защитный аллель А. Авторы предположили, что потеря области генома, несущего частый защитный аллель А, происходит во время инициации опухоли или прогрессии глиомы [18].

Явление потери гетерозиготности в гене TP53 у носителей гетерозиготного генотипа А/С rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ является ничем иным, как примером классического «двухударного» механизма канцерогенеза, описанного А. Кнудсеном в 1971 г. [11]. Согласно ему, для развития опухоли необходимы последовательные изменения обоих аллелей антионкогена, одного в зародышевой линии, а второго за счет соматических aberrаций.

Таким образом, эффект rs78378222 на процессинг 3'-конца представляет собой еще один механизм онкогенеза, подтвержденный на опухолях различного происхождения, который способствует формированию дефицита TP53 при опухолевой прогрессии ДВККЛ [7, 15].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено за счет гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (проект № НШ-10240.2016.7).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В., Аганова Л.С. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолюсупрессирующих и онкогенных активностей // Клини. онкогематол. 2008. 1. (1). 2–9.



2. Поспелова Т.И., Воевода М.И., Воронаева Е.Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена P53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюл. сиб. мед. 2008. 7. (3). 56.
3. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. и др. Основы опухолевой прогрессии гемобластозов // Бюл. СО РАМН. 2004. 24. (2). 71–73.
4. Avery-Kiejda K.A., Zhang X.D., Adams L.J. et al. Small molecular weight variants of p53 are expressed in human melanoma cells and are induced by the DNA-damaging agent cisplatin // Clin. Cancer Res. 2008. 14. 1659–1668.
5. Chumakov P.M. Versatile functions of p53 protein in multicellular organisms. // Biochemistry. 2007. 72. (13). 1399–1421.
6. Diederichs S., Bartsch L., Berkmann J.C. et al. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations // EMBO Mol. Med. 2016. 8 (5). 442–57.
7. Diskin S.J., Capasso M., Diamond M. et al. Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma // J. Natl. Cancer Inst. 2014. 106. (4). dju047.
8. Enciso-Mora V., Hosking F.J., Di Stefano A.L. et al. Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222 // Br. J. Cancer. 2013. 108. 2178–2185.
9. Gudkov A.V., Komarova E.A. The role of p53 in determining sensitivity to radiotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2003. 3. (2). 117–129.
10. International Cancer Genome Consortium, Hudson T.J., Anderson W. et al. International network of cancer genome projects // Nature. 2010. 464. 993–998.
11. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1971. 68. 820–823.
12. Li Y., Gordon M.W., Xu-Monette Z.Y. et al. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program // Blood. 2013. 121. (22). 4529–4540.
13. Liang Y., Lin S.Y., Brunicardi F.C. DNA damage response pathways in tumor suppression and cancer treatment // World J. Surg. 2009. 33. 661–666.
14. Macedo G.S., Araujo Vieira I., Brandalize A.P. et al. Rare germline variant (rs78378222) in the TP53 3'UTR: Evidence for a new mechanism of cancer predisposition in Li-Fraumeni syndrome // Cancer Genetics. 2016. 209. 97–106.
15. Stacey S.N., Sulem P., Jonasdottir A. et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility // Nat. Genet. 2011. 43. (11). 1098–1103.
16. Ventura A., Kirsch D.G., McLaughlin M.E. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo // Nature. 2007. 445. (7128). 661–665.
17. Wang Y., Wu X.S., He J. et al. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancersusceptibility: Evidence from a meta-analysis // Oncotarget. 2016. doi: 10.18632/oncotarget.9056. [Epub ahead of print]
18. Wang Z., Rajaraman P., Melin B.S. et al. Further confirmation of germline glioma risk variant rs78378222 in TP53 and its implication in tumor tissues via integrative analysis of TCGA data // Hum. Mutat. 2015. 36. (7). 684–688.
19. Weinstein J.N., Collisson E.A., Mills G.B. et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project // Nat. Genet. 45. 1113–1120.

## **DETECTION OF POLYMORPHISM OF rs78378222 GENE TP53 IN TUMOR TISSUE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA**

**Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1</sup>, Mikhail Ivanovich VOEVODA<sup>2</sup>,  
Elena Nikolaevna VOROPAEVA<sup>2</sup>, Vladimir Nikolaevich MAKSIMOV<sup>2</sup>,  
Olga Valer'evna BEREZINA<sup>1</sup>, Igor Borisovich KOVYNEV<sup>1</sup>,  
Igor Olegovich MARINKIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *Institute of Internal and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

---

rs78378222 gene TP53 is under negative natural selection, and malignant neoplasms are the selection mechanism. **OBJECTIVE:** to reveal the frequency of rs78378222 gene TP53 in tumor tissue of Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Material and methods.** Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction using guanidine from paraffin blocks of lymph node and extranodal tumor lesions biopsies of 92 patients with DLBCL. The tissue sections containing at least 80–90 % of the tumor cells were investigated. Genotyping of rs78378222 in TP53 gene was performed by PCR RFLP analysis. To confirm the presence of rare allele C rs78378222 the direct sequencing by Sanger was performed. **Results and discussion.** The frequency of rs78378222 in DLBCL tumor tissue was 9/92 (9.8 %). It has been noted that minor allele C in the homozygous state was revealed in 5 from 9 patients. Since the detection of cases of the rare homozygous genotype C/C rs78378222 in normal tissue is not described, the results indicate a loss of heterozygosity in the TP53 gene in DLBCL tumor tissue. The phenomenon of loss of heterozygosity in the TP53 gene in carriers of the heterozygous genotype A/C rs78378222 in tumor tissue DLBCL is an example of the classic «two-hit» carcinogenesis mechanism described by Knudsen.

---

**Key words:** DLBCL, rs78378222, sequencing, Knudsen theory, carcinogenesis.

**Pospelova T.I.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: postatgem@mail.ru

**Voevoda M.I.** – corresponding member of RAS, doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: mvoevoda@ya.ru

**Voropaeva E.N.** – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of molecular-genetic methods of study of the therapeutic diseases, e-mail: vena.81@mail.ru

**Maksimov V.N.** – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular-genetic methods of study of the therapeutic diseases, e-mail: medik11@mail.ru

**Beresina O.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: ovberazina@mail.ru

**Kovynev I.B.** – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin\_gem@mail.ru

**Marinkin I.O.** – doctor of medical sciences, professor, rector, e-mail: rector@ngmu.ru

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ОСТЕОПОРОЗА

**Анна Александровна ПОПОВА<sup>1</sup>, Сергей Николаевич ШИЛОВ<sup>1</sup>,  
Екатерина Николаевна БЕРЕЗИКОВА<sup>1</sup>, Алексей Валентинович МОЛОКОВ<sup>1</sup>,  
Инна Владимировна ЯКОВЛЕВА<sup>1</sup>, Мария Николаевна НЕУПОКОЕВА<sup>1</sup>,  
Александр Трофимович ТЕПЛЯКОВ<sup>2</sup>, Елена Викторовна ГРАКОВА<sup>2</sup>,  
Владимир Владимирович КОБЕЦ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> НИИ кардиологии  
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 1  
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

В работе показано, что между факторами риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, существует взаимосвязь: сниженная минеральная плотность кости ассоциируется с артериальной гипертонией и гипертриглицеридемией, минеральная плотность проксимального отдела бедра обратно коррелирует с содержанием общего холестерина и индексом атерогенности. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов и остеопротегерина имеет важное значение в патогенезе остеопороза и атеросклероза. Определены общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что может быть использовано для формирования групп высокого риска по обоим заболеваниям.

**Ключевые слова:** атеросклероз, остеопороз, остеопротегерин, цитокины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , минеральная плотность кости.

Атеросклероз и остеопороз, клинически значимыми последствиями которых являются соответственно сердечно-сосудистые катастрофы и переломы костей скелета, – наиболее частые причины снижения качества жизни и повышения летальности, особенно у лиц старше 50 лет. В этой возрастной группе одновременно резко повышается риск как остеопоротических переломов костей, так и сердечно-сосудистых осложнений,

связанных с атеросклерозом. Изменения, приводящие к подобным расстройствам, изначально клинически не проявляются, но начинаются за много лет до их манифестации, в итоге приводя к развитию серьезных заболеваний, инвалидизации и смерти [5, 8].

Риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, у женщин старше 50 лет составляет

**Попова А.А.** – д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики,  
e-mail: ann24@ngs.ru

**Шилов С.Н.** – д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии,  
e-mail: newsib54@gmail.com

**Березикова Е.Н.** – д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики,  
e-mail: berezikova@ngs.ru

**Молоков А.В.** – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики,  
e-mail: alex-molokov@mail.ru

**Яковлева И.В.** – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики,  
e-mail: adrenalin21@mail.ru

**Неупокоева М.Н.** – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики,  
e-mail: maria.neupokoeva@mail.ru

**Тепляков А.Т.** – д.м.н., проф., руководитель отделения сердечной недостаточности

**Гракова Е.В.** – д.м.н., старший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности,  
e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

**Кобец В.В.** – врач-травматолог отделения травматологии

31 %. Смертность в течение 1 года после перелома проксимального отдела бедра в различных городах России колеблется от 30 до 35 %, причем 78 % выживших спустя год после перелома и 65,5 % спустя 2 года нуждаются в постоянном уходе [2].

Состояние костной ткани у взрослых лиц изменяется с течением времени от максимальной плотности в молодом возрасте до прогрессивного ее снижения, особенно у женщин в период постменопаузы [13, 25]. Развитие атеросклеротического процесса также включает ряд доклинических стадий – от жировых пятен до фиброзных бляшек, однако первые симптомы и тем более тяжелое поражение сердца или головного мозга развиваются только при быстром прогрессировании или разрыве нестабильных атеросклеротических бляшек [18].

Кальцификация сосудов и остеопороз имеют общие факторы риска – пожилой возраст, воспалительные заболевания, применение глюкокортикоидов, хроническая почечная недостаточность, недостаток эстрогенов, сахарный диабет и т.д. На боковых поясничных рентгенограммах больных с остеопорозом позвоночника обычно выявляются плотные кальцификаты аорты, расположенные непосредственно напротив позвонков, где остеопороз наиболее выражен. У женщин в постменопаузальном периоде кальцификация при атеросклерозе развивается, как правило, параллельно дегенеративным изменениям костей, т. е. отложение кальция в сосудах происходит одновременно с потерей кальция из скелета [11, 20].

Возможная патогенетическая взаимосвязь атеросклероза и остеопороза нашла подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях. Установлено, что костная и сосудистая ткань имеет ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат состоит из тех же молекулярных компонентов, что и костная ткань, таких как соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеонектин, остеокальцин и др. [6].

Прослеживается сходство между клеточными механизмами развития остеопороза и атеросклероза, поскольку оба процесса связаны с вовлечением моноцитарных клеток, которые при атеросклерозе дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, а при остеопорозе – в остеокласты. Кроме того, в стенке артерии, пораженной атеросклерозом, имеются предшественники остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани [23].

Расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием остеопороза и атеросклероза, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска атеросклеротического поражения сосудов и снижения минеральной плотности кости (МПК), разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний. Выбор оптимального пути лечения или профилактики атеросклероза и остеопороза должен учитывать особенности каждого пациента и базироваться на полном понимании клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс старения, с обеспечением влияния на большинство из них.

Следовательно, актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена необходимостью углубления знаний о распространенности сочетанной патологии, совместных факторов риска, тонких механизмах патогенетической взаимосвязи остеопороза и атеросклероза, что позволит одновременно формировать группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и проводить профилактику обоих заболеваний одними медикаментозными и немедикаментозными средствами.

Целью нашего исследования являлась оценка вклада факторов риска в развитие ишемической болезни сердца (ИБС), коморбидной с остеопорозом, на основе изучения уровней провоспалительных цитокинов и остеопротегерина у женщин в постменопаузальном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 33 женщины в возрасте от 50 до 65 лет с установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и остеопороза (группа 1) и 30 женщин, сопоставимых по возрасту с группой 1, с ИБС без остеопороза (группа 2). В группу контроля вошли 35 женщин, находящихся в постменопаузе, в возрасте от 50 до 65 лет, без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса.

Рентгенологическое исследование включало двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Определение концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и остеопротегерина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде



$M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе основных клинических характеристик установлено, что средний возраст, длительность менопаузы и индекс массы тела в исследованных группах были сопоставимы (табл. 1). Количество пациенток с перенесенным инфарктом миокарда и острой недостаточностью мозгового кровообращения в анамнезе в группе с остеопорозом и ИБС имело тенденцию к увеличению по сравнению с женщинами с ИБС без остеопороза, однако данное различие не достигало статистической значимости. При исследовании взаимосвязи между биологическими факторами риска выявлена достоверная обратная зависимость между содержанием общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также уровнями артериального давления и МПК (табл. 2).

Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови была достоверно выше в группе женщин, имевших ИБС и остеопороз, по сравнению с пациентками с сердечно-сосудистой патологией и сохраненной минеральной плотностью кости. При этом женщины контрольной группы имели достоверно более низкие уровни цитокинов по сравнению с больными 1-й и 2-й групп (рис. 1). При исследовании уровня обнаружено, что в группе женщин в постменопаузе с кардиоваскулярной патологией и со снижением МПК, а также в группе больных с ИБС без остеопороза содержание остеопротегерина в сыворотке крови было достоверно выше, чем в группе контроля (рис. 2). Концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и остеопротегерина достоверно обратно коррелировала с минеральной плотностью кости (табл. 3).

Среди факторов, которые наиболее явно указывают на существование связи между костной тканью и сосудистой стенкой, остеопротегерин привлекает наибольшее внимание [26]. Это связано с рядом причин. Остеопротегерин является частью биологической системы, посредством которой остеобласты модулируют остеокластогенез. В экспериментальных работах установлено, что у мышей с усилением или отсутствием его экспрес-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин исследованных групп

| Признак                                                  | ИБС+ОП ( $n = 33$ ) | ИБС ( $n = 30$ )  | Контроль ( $n = 35$ ) |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| Возраст, лет                                             | 56,2 $\pm$ 5,7      | 57,4 $\pm$ 5,1    | 55,7 $\pm$ 4,8        |
| Длительность постменопаузы, лет                          | 8,1 $\pm$ 4,6       | 7,3 $\pm$ 6,6     | 7,2 $\pm$ 6,0         |
| Индекс массы тела*, кг/м <sup>2</sup>                    | 34,0 [27,0; 35,0]   | 31,5 [26,0; 35,0] | 28,0 [26,0; 33,0]     |
| Инфаркт миокарда, $n$ (%)                                | 9 (27,3 %)          | 6 (20,0 %)        | 0                     |
| Острая недостаточность мозгового кровообращения, $n$ (%) | 5 (15,2 %)          | 0 (0,0 %)         | 0                     |
| Артериальная гипертензия, $n$ (%)                        | 31 (93,9 %)         | 29 (96,7 %)       | 0                     |

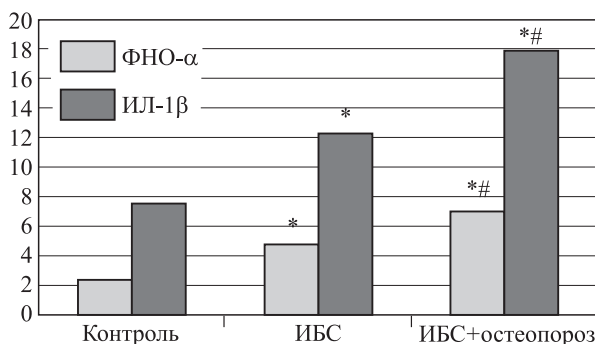
\* Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Таблица 2

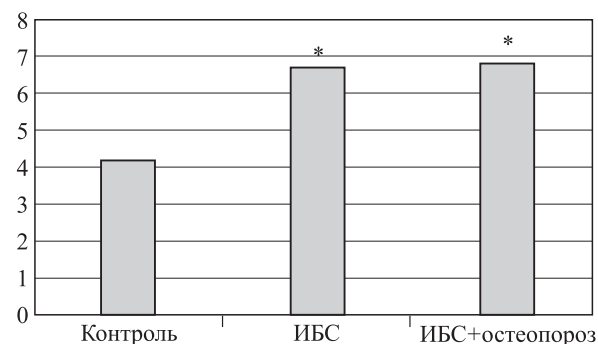
Корреляционная взаимосвязь между факторами риска и МПК

| Фактор риска                   | $r$   | $p$   |
|--------------------------------|-------|-------|
| Содержание триглицеридов       | –0,25 | 0,031 |
| Содержание ЛПВП                | 0,12  | 0,092 |
| Содержание ЛПНП                | –0,27 | 0,024 |
| Содержание общего холестерина  | –0,34 | 0,01  |
| Уровень артериального давления | –0,21 | 0,041 |
| Длительность постменопаузы     | –0,09 | 0,18  |

Примечание. Здесь и в табл. 3  $p$  – значимость коэффициента корреляции Спирмена  $r$ .



**Рис. 1.** Содержание ФНО-α и ИЛ-1β в сыворотке крови женщин в исследованных группах (пг/мл); здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – женщины группы контроля, # – женщины группы 2 (ИБС без остеопороза)



**Рис. 2.** Результаты сравнительного анализа уровня остеопротегерина в исследованных группах (пг/мл). \* –  $p < 0,05$  с контролем

сии отмечается соответственно остеопороз или остеопения. Также у мышей с недостатком остеопротегерина и остеопенией отмечалось усиление функции остеобластов, что сопровождалось увеличением оборота костной ткани вследствие усиленного разрушения кости остеокластами, что было клинически сходным с болезнью Педжета и ее вариантами [22]. М.Р. Whyte и соавт. выявили делецию гена, кодирующего остеопротегерин, у людей с тяжелыми деформациями скелета, рассматриваемыми в качестве ювенильной формы болезни Педжета [27].

Остеопротегерин также является модулятором кальцификации в стенке сосудов, что подтверждается тем, что у мышей с делецией кодирующего его гена развивается кальцификация артерий в сочетании с выраженным остеопорозом и множественными переломами [7], поскольку эти артерии являются местами экспрессии остеопротегерина [26], это указывает на способность остеопротегерина защищать их от патологической кальцификации [21]. М. Schoppet и соавт. отметили, что «остеопротегерин может являться именно той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза и которую так долго искали» [24].

**Таблица 3**

Корреляционная взаимосвязь между уровнями ФНО-α, ИЛ-1β, остеопротегерина и МПК

| Показатель                  | <i>r</i> | <i>p</i> |
|-----------------------------|----------|----------|
| Содержание ФНО-α            | –0,32    | 0,014    |
| Содержание ИЛ-1β            | –0,21    | 0,029    |
| Содержание остеопротегерина | –0,26    | 0,021    |

Введение остеопротегерина взрослым мышам с его дефицитом вследствие делеции гена тормозило развитие остеопороза, но при этом не снижало выраженности кальцификации артерий; только введение генов остеопротегерина оказывало благоприятное действие как на артерии, так и на кости [21]. Исследовалась возможная взаимосвязь между полиморфизмом промотора гена остеопротегерина у людей и низкой минеральной плотностью костей. Один из подобных полиморфизмов не был связан с остеопорозом, однако отмечена его связь с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Таким образом, полиморфизм гена остеопротегерина может являться возможным генетическим фактором риска для клинической взаимосвязи между остеопорозом и кальцификацией артерий при атеросклерозе [12, 15, 16].

S. Kiechl и соавт. продемонстрировали сильную положительную корреляционную зависимость между повышением уровня остеопротегерина плазмы крови и атеросклерозом сосудов и сердечно-сосудистой смертностью [19]. Остается дискуссионным вопрос, является ли такое увеличение причиной сосудистых нарушений или, напротив, компенсаторным механизмом. Еще более интересно то, что повышенное содержание остеопротегерина обнаружено у женщин постменопаузального возраста с остеопорозом по сравнению с аналогичной по возрасту группой здоровых женщин. Следует отметить, что согласно экспериментальным исследованиям возрастание концентрации остеопротегерина можно было бы ожидать в сочетании с повышением МПК, т.е. представленные данные противоречат ожиданиям. Возможно, повышение уровня остеопротегерина является компенсаторной реакцией в ответ на усиленную резорбцию костей остеокластами [28], что в свою очередь усиливает кальцификацию сосудов. В другом исследовании однократное

подкожное введение ОПГ быстро и значительно снижало уровень маркеров костной резорбции, на основании чего можно предположить, что ОПГ может быть эффективным в лечении остеопороза с усиленной резорбцией костной ткани [4]. Все представленные выше данные, а также результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что углубление знаний о действии ОПГ на артериальную стенку и костную ткань позволит понять клиническое и терапевтическое значение ОПГ при атеросклерозе и остеопорозе.

Воспаление, по-видимому, является одним из **общих** процессов, играющих важную роль в развитии атеросклероза и снижении массы костной ткани [3, 9, 10]. Многие из медиаторов воспаления, способствующих атерогенезу в сосудистой стенке, циркулируют в крови [1] и могут попадать в кости, где наряду с местными провоспалительными цитокинами стимулируют выделение остеобластами веществ, способствующих остеокластогенезу. М. Horowitz подчеркивает важную роль цитокинов в регуляции функции остеокластов и указывает на то, что контроль над остеокластами осуществляется также в результате действия ряда угнетающих факторов, одним из которых является ОПГ [17].

Следует также подчеркнуть, что в развитии атеросклеротического поражения сосудов важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , которые в свою очередь являются индукторами резорбции костной ткани. Возможно, ключевым фактом служит способность самих остеобластов и стромальных клеток усиливать или уменьшать остеокластогенез в результате выделения остеобластами различных цитокинов, влияющих на остеокласты, включая интерлейкины и ФНО- $\alpha$ .

Таким образом, расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием остеопороза и атеросклероза, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска атеросклеротического поражения сосудов и развития остеопоротических переломов, разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний. В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных старению и кальцификации сосудов, ее связи с остеопорозом и менопаузой, а также механизмам кальцификации сосудов в контексте биологии костей и корреляции между атеросклерозом и остеопорозом. Основной вывод, который можно сделать, – кальцификация интимы сосудов, особенно фиброзных бляшек, тесно связана с прогрессированием атеросклероза, будучи «местом встречи» костного ремоделирования с хроническим воспалением

в атеросклеротических бляшках. Кальцификация внеклеточного вещества является комплексным и многофакторным процессом, находящимся под влиянием матричных протеинов и регулируемым ингибиторами и активаторами кальцификации и формирования костей. Молекулярные механизмы, связывающие кальцификацию артерий и костей, представляют собой часть более масштабного процесса, связанного с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе и атеросклеротических бляшках.

Многочисленные факторы оказывают влияние на биологические механизмы, связывающие атеросклероз и остеопороз, в том числе возраст, генетические особенности, телосложение, сопутствующие заболевания, образ жизни и диета. Существующие методы лечения способны увеличивать плотность костной ткани и тормозить прогрессирование атеросклероза. Однако лучшее понимание механизмов подобной взаимосвязи может позволить создать методы лечения, воздействующие сразу на оба нарушения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что между факторами риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, существуют следующие связи: сниженная минеральная плотность кости ассоциируется с артериальной гипертонией и гипертриглицеридемией, минеральная плотность проксимального отдела бедра обратно коррелирует с содержанием общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Повышенная продукция цитокинов и остеопротегерина имеет важное значение в развитии постменопаузального остеопороза и атеросклероза. Воспалительный процесс является связующим звеном в патогенезе атеросклеротического и остеопоротического процессов.

Эти данные позволяют предположить, что нарастание частоты остеопороза и атеросклероза у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обуславливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте, вероятно, они имеют общую патогенетическую основу. Расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием остеопороза и атеросклероза, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска атеросклеротического поражения сосудов и новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Определены общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом и остеопорозом, что может быть использовано для формирования групп высокого риска по обоим заболеваниям. Формирование групп высокого риска атеросклероза и остеопороза на основании простых и доступных показателей позволит рационально использовать ресурсы первичного звена здравоохранения в связи с невысокой доступностью рентгеновской денситометрии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В. и др. Роль цитокиновой агрессии в развитии хронической сердечной недостаточности // Кубанский науч. мед. вестн. 2011. (4). 29–31.
2. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Еришова О.Б. и др. Исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия // Науч.-практ. ревматология. 2002. (4). 11–14.
3. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. (24). 1161–1170.
4. Bekker P.J., Holloway D., Nakanishi A. et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. 2001. (16). 348–360.
5. Bluc D., Nguyen N.D., Milch V.E. et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women // JAMA. 2009. (301). 513–521.
6. Bostrom K., Watson K.E., Hom S. et al. Bone morphogenic expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest. 1993. (91). 1800–1809.
7. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerindeficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification // Genes Develop. 1998. (12). 1260–1268.
8. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D. et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study // Lancet. 1999. (353). 878–882.
9. Demer L.I. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory response to oxidized lipids // Int. J. Epidemiol. 2002. (31). 737–741.
10. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. (100). 11203–11206.
11. Frye M.A., Melton L.J., Bryant S.C. et al. Osteoporosis and calcification of the aorta // Bone Miner. 1992. (19). 185–194.
12. Fu M., Zhang J., Lin Y.Y. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits osteoprotegerin gene expression in aortic smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. (294). 597–601.
13. Hamerman D. Bone health across the generations. A primer for health providers concerned with osteoporosis prevention // Maturitas. 2004. (50). 1–7.
14. Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // JAMA. 2004. 292. 490–495.
15. Hofbauer L.C., Schoppet M. Editorial: Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. (87). 4078–4079.
16. Hofbauer L.C., Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and vascular calcification? // Lancet. 2001. (358). 257–259.
17. Horowitz M. Matrix proteins versus cytokines in the regulation of osteoblast function and bone formation // Calcif. Tissue Int. 2003. (72). 5–7.
18. Kang K. Low bone mineral density is associated with intracranial posterior circulation atherosclerosis in women // Bone. 2015. (81). 669–674.
19. Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease // Circulation. 2004. (109). 2175–2180.
20. Kiel D.P., Kaupila L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study // Calcif. Tissue Int. 2001. (68). 271–276.
21. Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis // J. Exp. Med. 2000. (192). 463–474.
22. Nakamura M., Udagawa N., Matsuura S. et al. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption // Endocrinology. 2003. (144). 5441–5449.
23. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation of the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. (17). 680–687.
24. Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin. Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. (22). 549–553.
25. Seo S.K., Yun B.H., Noe E.B. et al. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women // Obstet. Gynecol. Sci. 2015. (58). 144–149.
26. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved



in the regulation of bone density // *Cell*. 1997. (89). 309–319.

27. Whyte M.P., Obrecht S.E., Finnegan P.M. et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. (347). 175–184.

28. Yano K., Tsuda E., Washida N. et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* 1999. (14). 518–527.

## CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIP OF CORONARY HEART DISEASE AND OSTEOPOROSIS

**Anna Aleksandrovna POPOVA<sup>1</sup>, Sergey Nikolaevich SHILOV<sup>1</sup>,  
Ekaterina Nikolaevna BEREZIKOVA<sup>1</sup>, Aleksey Valentinovich MOLOKOV<sup>1</sup>,  
Inna Vladimirovna YAKOVLEVA<sup>1</sup>, Maria Nikolaevna NEUPOKOEVA<sup>1</sup>,  
Alexandr Trofimovich TEPLYAKOV<sup>2</sup>, Elena Viktorovna GRAKOVA<sup>2</sup>,  
Vladimir Vladimirovich KOBETS<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *Tomsk National Research Medical Center of RAS Institute of cardiology  
634012, Tomsk, Kievskaya str., 111A*

<sup>3</sup> *City Clinical Hospital № 1  
630047, Novosibirsk, Zalessky str., 6*

---

It is shown that among the risk factors of osteoporosis and cardiovascular diseases caused by atherosclerosis revealed the following context: reduced bone mineral density was associated with arterial hypertension and hypertriglyceridemia; mineral density of the proximal femur inversely correlated with total cholesterol and atherogenic index. Increased production of proinflammatory cytokines and osteoprotegerin is important for the pathogenesis of osteoporosis and atherosclerosis. The common risk factors for cardiovascular disease and osteoporosis have been identified and can be used to form the high-risk groups for both diseases.

---

**Key words:** atherosclerosis, osteoporosis, osteoprotegerin, cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , bone mineral density.

**Popova A.A.** – doctor of medical sciences, head of the department of outpatient therapy and general medical practice, e-mail: ann24@ngs.ru

**Shilov S.N.** – doctor of medical sciences, assistant professor of the department of pathophysiology and clinical pathophysiology, e-mail: newsib54@gmail.com

**Berezikova E.N.** – doctor of medical sciences, assistant professor of the department of outpatient therapy and general medical practice, e-mail: berezikova@ngs.ru

**Molokov A.V.** – assistant of the department of outpatient therapy and general medical practice, e-mail: alex-molokov@mail.ru

**Yakovleva I.V.** – assistant of the department of outpatient therapy and general medical practice, e-mail: adrenalin21@mail.ru

**Neupokoeva M.N.** – assistant of the department of outpatient therapy and general medical practice, e-mail: maria.neupokoeva@mail.ru

**Tepliyakov A.T.** – doctor of medical sciences, professor, head of department of heart failure

**Grakova E.V.** – doctor of medical sciences, senior researcher of the department of heart failure, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

**Kobets V.V.** – trauma surgeon of department of traumatology

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1</sup>, Максим Леонидович ФИЛИПЕНКО<sup>2</sup>,  
Ольга Валерьевна БЕРЕЗИНА<sup>1</sup>, Елена Николаевна ВОРОПАЕВА<sup>3</sup>,  
Игорь Олегович МАРИНКИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

<sup>3</sup> НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В настоящем исследовании изучена роль семи однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла в формировании предрасположенности к развитию неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ). Для редких аллелей 1258A гена *MTHFD1* и 2756G гена *MTR* выявлена ассоциация со снижением риска возникновения НХЗЛ (соответственно относительный риск  $OR = 0,578$ , 95%-й доверительный интервал С.И.  $[0,415-0,805]$ ,  $p < 0,001$ ;  $OR = 0,902$ ; 95%-й С.И.  $[0,821-0,991]$ ,  $p = 0,03$ ). Гомозиготный Т/Т-генотип *SHMT1* увеличивает риск развития агрессивных лимфом в 2,2 раза ( $p < 0,02$ ). Данные однонуклеотидные замены могут рассматриваться как потенциальные молекулярно-генетические предикторы развития НХЗЛ.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, агрессивные лимфомы, фолатный цикл, полиморфизм.

В процессе развития В-лимфоцитов происходят мутации, которые могут приводить к нарушению дифференцировки, пролиферации и, как следствие, обуславливать возникновение неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ). Генетические повреждения, не сопровождающиеся гибелью клетки, в дальнейшем могут модулироваться окружающей средой, генетическими полиморфизмами или эпигенетическими факторами.

Эпигенетические модификации ДНК представляют собой изменения в геноме, которые влияют на экспрессию генов и фенотип клетки. Метилирование ДНК является одним из наиболее хорошо изученных эпигенетических изменений, заключающихся в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотидов, которые преимущественно сосредоточены в небольших участках ДНК – «CpG-островках». Метилирование CpG-островков в промоторе гена

представляет собой нормальный процесс регуляции степени экспрессии генов в клетках. Гиперметилирование промоторов генов, которое связано с подавлением транскрипции, так же как и мутации, служит механизмом инактивации классических генов-супрессоров опухолевого роста [29]. Кроме того, во многих генах-супрессорах опухолевого роста, которые обычно не инактивируются мутациями, транскрипция угнетается данным механизмом [11]. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолей встречается на ранних стадиях онкогенеза и прогрессивно увеличивается, что, в конечном итоге, приводит к злокачественной трансформации. Аберрантное метилирование ДНК и, как следствие, измененная экспрессия генов описаны при В-клеточных НХЗЛ [27].

Полиморфные варианты генов фолатного цикла, которые влияют на метилирование ДНК,

**Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: post\_gem@mail.ru.

**Филипенко М.Л.** – к.б.н., руководитель группы фармакогеномики, e-mail: max@niboch.nsc.ru

**Березина О.В.** – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: ovb-mail@yandex.ru

**Воропаева Е.Н.** – к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, vepa81@mail.ru

**Маринкин И.О.** – д.м.н., ректор, rector@ngmu.ru

могут способствовать возникновению НХЗЛ, вызывая гипо- или гиперметилирование протоонкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста соответственно [28]. Это делает актуальным исследование однонуклеотидных замен (SNPs) в генах фолатного цикла как потенциальных молекулярно-генетических маркеров развития лимфоидных неоплазий.

Цель исследования – изучить роль полиморфных локусов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), А2756G гена метионинсинтазы (*MTR*), А66G гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*), С1420Т гена серилгидроксиметилтрансферазы (*SHMT1*), G1958А гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFD1*) и 844ins68 гена цистатион-β-инсинтазы (*CBS*) в формировании предрасположенности к развитию НХЗЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Выборки.** Группу обследованных составили 146 пациентов с впервые установленным диагнозом НХЗЛ. Средний возраст больных –  $52,4 \pm 14,97$  года (18–72 лет). По полу больные распределились поровну: мужчины и женщины по 73 человека. Обследование и лечение пациентов были проведены согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [26] больные НХЗЛ были разделены на группы в зависимости от иммунологической принадлежности: с В-клеточными лимфомами – 135 человек (92,5 %), с Т-клеточными – 11 пациентов (7,5 %). Агрессивные лимфомы (диффузная крупноклеточная, беркиттоподобная, плеоморфная, лимфобластная, центробластная, иммунобластная, плазмобластная, анапластическая, мантийноклеточная, фолликулярная 3 цитологического типа) диагностированы у 87 пациентов (61 %), а индолентные (диффузная мелкоклеточная, пролимфоцитарная, centroцитарная, лимфоплазмоцитарная, фолликулярная 1 и 2 цитологического типов, из клеток маргинальной зоны, MALT-лимфома) – у 57 человек (39 %). Средний возраст больных агрессивными лимфомами составил  $49,4 \pm 14,2$  года, пациентов с индолентными лимфомами –  $57,2 \pm 13,5$  года. Стадия заболевания определялась согласно классификации Ann Arbor (1971 г.). В обеих группах подавляющее большинство пациентов имели продвинутые (III и IV) стадии заболевания: 75 человек (84 %) в группе агрессивных НХЗЛ и 45 пациентов (79 %) в группе индолентных лимфом. Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови, средний возраст обследованных  $33,0 \pm 11,0$  года. Все па-

циенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

**Реактивы.** В работе использованы Tween 20 («Serva», США), додецилсульфат натрия, Tris base, акриламид, N,N-метилен бисакриламид, TEMED (все «ICN», США), Taq ДНК-полимераза (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Россия), протеиназа К («Serva», США). Все остальные реактивы были отечественного производства и имели категорию не ниже «хч». Дезоксинуклеозидтрифосфаты (dNTP), TaqMan-зонды и олигонуклеотидные праймеры синтезированы в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

**Генотипирование.** ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом; а также из буккального эпителия с использованием стандартной методики выделения ДНК на силике.

Генотипы полиморфных локусов G1958А гена *MTHFD1* и 844ins68 гена *CBS* определяли путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК. Реакцию проводили одновременно в одной пробирке, ПЦР выполняли в конечном объеме 15 мкл, содержащем 65 mM Tris-HCl (pH 8,9), 16 mM сульфат аммония; 3,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,05%-й Tween 20; 0,2 mM dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров (табл. 1), 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы, на ДНК-амплификаторе фирмы «Eppendorf» (Германия) с начальной денатурацией при 95 °С 3 мин, далее в течение 38 циклов с денатурацией 10 с при 95 °С, отжигом праймеров 10 с при 63 °С и элонгацией 15 с при 72 °С. Финальную элонгацию проводили при 72 °С в течение 5 мин. Амплификационные продукты длиной 169 пар нуклеотидов (п. н.) обрабатывали эндонуклеазой рестрикции BmeI8I. Длины фрагментов, получаемых в результате гидролиза, составляли: 129 + 20 п.н. при генотипе *MTHFD1* G/G, 149 + 129 + 20 п. н. при генотипе *MTHFD1* G/A, 149 + 20 п.н. при генотипе *MTHFD1* A/A, 271 + 68 + 48 п. н. при генотипе *CBS* D/D, 339 + 271 + 68 + 48 п. н. при генотипе *CBS* D/I, 339 + 48 п. н. при генотипе *CBS* I/I. Анализ продуктов гидролиза проводили в 8%-м полиакриламидном геле, который окрашивали бромистым этидием с визуализацией ДНК УФ-светом, затем фотографировали с помощью цифровой видеокамеры.

Таблица 1

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и TaqMan-зондов

| Название локуса      | Последовательность праймеров                                     | Последовательность TagMan-зондов                                          |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>C677T MTHFR</i>   | 5'-ctgaagcactgaaggag-3'<br>5'-tcacaaagcggagaatg-3'               | 5'-R6G-ctgcgggagccgatttc-BHQ-3'<br>5'-FAM-ctgcgggagtcgatttc-BHQ-3'        |
| <i>A1298C MTHFR</i>  | 5'-aggagctgctgaagatgtg-3'<br>5'-atcactcactttgtgaccattc-3'        | 5'-FAM-ccagtgaaagaaagtgtcttg-BHQ-3'<br>5'-R6G-ccagrgaagcaagtgtcttg-BHQ-3' |
| <i>A2756G MTR</i>    | 5'-ctatcttgcaatttcagtgttc-3'<br>5'-atctgtttctaccactaccttgag-3'   | 5'-R6G-ctcataatggccctgtctaa-BHQ-3'<br>5'-FAM-ctcataatggccctgtctaa-BHQ-3'  |
| <i>A66G MTRR</i>     | 5'-ccttatcggattcactaatacagt-3'<br>5'-tgaggagggtttctgtactatagc-3' | 5'-R6G-ttgcacacattcttct-BHQ-3'<br>5'-FAM-cttgctcacattcttct-BHQ-3'         |
| <i>C1420T SHMT1</i>  | 5'-ccaggtgggtccagagt-3'<br>5'-gagagactggcaggggataa-3'g           | 5'-R6G-cttcgcctctcttccctct-BHQ-3'<br>5'-FAM-cttcgcctcttcttccctct-BHQ-3'   |
| <i>G1958A MTHFD1</i> | 5'-tccataccgttgatgtgtggtc-3'<br>5'-ccaacaagcttgagtgcggtc-3'      | -----                                                                     |
| <i>844ins68 CBS</i>  | 5'-caggcacctgccttactctgag-3'<br>5'-gggtgtctgctccgtctggtc-3'      | -----                                                                     |

Полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SHMT1* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конструируемых TaqMan-зондов, комплиментарных полиморфной последовательности ДНК. ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 mM Tris-HCl (pH 8,9), 16 mM сульфат аммония; 3,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,01%-й Tween 20; 0,2 mM dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров, 0,1 мкМ растворы TaqMan-зондов, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Последовательности праймеров и TaqMan-зондов приведены в табл. 1. ПЦР проводили на ДНК-амплификаторе фирмы iCycler iQ5 («Bio-Rad», США) с начальной денатурацией при 96 °С 2 мин, далее в течение 42 циклов: 96 °С 8 с, затем 60 °С для *C677T MTHFR* и *C1420T SHMT1*, 58 °С для *A1298C MTHFR* и *A2756G MTR*, 56 °С для *A66G MTRR* в течение 40 с.

**Статистическая обработка данных.** Частоты встречаемости аллелей и генотипов SNPs в генах фолатного цикла в выборке больных НХЗЛ сравнивали с таковыми в контрольной группе. Значимость различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Соответствие контрольной выборки равновесию Харди – Вайнберга также проверяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95 %. Вычисления производили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, <http://www.helmholtz-muenchen.de/ihg/index.html>). Поиск публикаций для метаанализа осуществляли с помощью базы

данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). С целью снижения вероятности включения исследований с возможными ошибками генотипирования в метаанализ включали только работы с выполнением закона Харди–Вайнберга в контрольной группе. Для метаанализа использовали значения OR и 95 % С.И. («редкий аллель» против «частый аллель»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованные SNPs имеют доказанное функциональное значение, т.е. изменяют активность, стабильность или количество соответствующих ферментов, что может привести к нарушению баланса между важнейшими метаболическими путями цикла фолиевой кислоты – синтезом дезокситимидинмонофосфата и пуриновых нуклеотидов и метилированием ДНК, приводить к повреждению ДНК и, как следствие, инициировать онкогенез и обуславливать опухолевую прогрессию [6, 8, 10–12, 19, 33].

Обнаружены различия между группой пациентов с НХЗЛ и группой контроля в частоте аллелей и генотипов полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* и C1420T гена *SHMT1*. Лица, несущие редкий 1958A-аллель гена *MTHFD1*, характеризуются сниженным риском развития лимфомы (OR = 0,747, 95%-й С.И. [0,579–0,963],  $p < 0,017$ ), так же как и лица с гомозиготным А/А-генотипом (OR = 0,471, 95%-й С.И. [0,264–0,841],  $p < 0,009$ ). При оценке ассоциации данного SNP с риском развития вариантов лимфом, как и в общей группе, выявлена ассоциация редкого 1958A-аллеля со снижением риска возникновения агрессивных лимфом (табл. 2). Можно отметить суммирование



Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* у больных агрессивными и индолентными лимфомами

| Аллель/<br>генотип | Контроль 1     |      | Больные агрессивными<br>лимфомами 2 |                                                                         | OR<br>C.I.<br><i>p</i><br>агрессивные<br>лимфомы 2 | Больные индолент-<br>ными лимфомами 3 |                                      | OR<br>C.I.<br><i>p</i><br>индолентные<br>лимфомы 3 |
|--------------------|----------------|------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    | <i>n</i>       | %    | <i>n</i>                            | %                                                                       |                                                    | <i>n</i>                              | %                                    |                                                    |
|                    | <i>n</i> = 539 |      | <i>n</i> = 87                       |                                                                         |                                                    | <i>n</i> = 56                         |                                      |                                                    |
| G                  | 544            | 50,5 | 111                                 | 64<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>2-3</sub> < 0,02 | 1,730<br>0,415–0,805<br>0,001                      | 56                                    | 50<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> > 0,05 | 0,982<br>0,665–1,449<br>0,9                        |
| A                  | 534            | 49,5 | 63                                  | 36<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>2-3</sub> < 0,02 | 0,578<br>0,415–0,805<br>0,001                      | 56                                    | 50<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> > 0,05 | 1,019<br>0,690–1,503<br>0,9                        |
| G/G                | 141            | 26   | 33                                  | 38<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,002<br><i>p</i> <sub>2-3</sub> < 0,02 | 3,537<br>1,631–7,667<br>0,0008                     | 11                                    | 20<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> > 0,05 | 0,965<br>0,405–2,298<br>0,9                        |
| G/A                | 262            | 49   | 45                                  | 52                                                                      | 0,734<br>0,448–1,202<br>0,2                        | 34                                    | 60<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> > 0,05 | 1,604<br>0,788–3,266<br>0,18                       |
| A/A                | 136            | 25   | 9                                   | 10<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,002<br><i>v</i> <sub>2-3</sub> < 0,02 | 0,283<br>0,130–0,613<br>0,0008                     | 11                                    | 20<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> > 0,05 | 1,037<br>0,435–2,470<br>0,9                        |

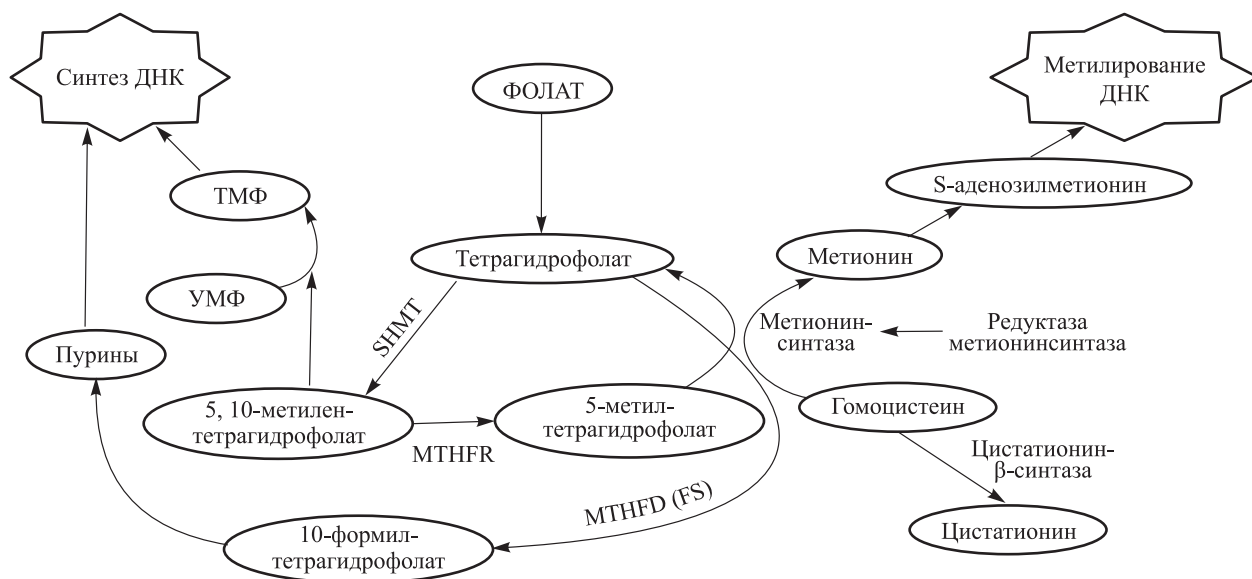
эффектов дикого и минорного аллелей в гомозиготных G/G и A/A-генотипах, в то время как гетерозиготный G/A-генотип статистически значимо не ассоциируется с риском развития агрессивных лимфом (см. табл. 2), что может быть обусловлено недостаточным эффектом каждого из аллелей в гетерозиготном генотипе. Для индолентных лимфом ассоциации G1958A *MTHFD1* с риском возникновения НХЗЛ не обнаружено (см. табл. 2).

Исследований, посвященных роли полиморфного локуса G1958A *MTHFD1* в развитии онкологической патологии, очень мало. Подобная ассоциация была отмечена при раке легкого в китайской популяции [22], а в работе L. Wang et al. обнаружена ассоциация генотипа 1958A/A с увеличением риска возникновения рака желудка [31]. В исследованиях Christensen et al. продемонстрирована ассоциация аллеля 1958A со снижением эффективности синтеза пуриновых нуклеотидов, что может объяснять предрасположенность к неоплазиям [9, 10]. С другой стороны, SNP G1958A в гене *MTHFD1*, изменяя термостабильность и метаболическую активность соответствующего фермента, субстратом которого является тетрагидрофолат, может способствовать увеличению концентрации 5,10-метилентетрагидрофолата, что, в свою очередь, приводит к увеличению эффективности синтеза тимидилата и метилирования ДНК (рис. 1). Это может препятствовать злокачественной трансформации. Так, в

работах S. Koutrus et al., U. Lim et al., J. Polesel et al. представлены данные, указывающие на протективный эффект предшественника тетрагидрофолата в отношении НХЗЛ [15, 18, 25].

Оценка влияния полиморфного локуса C1420T гена *SHMT1* на развитие НХЗЛ выявила ассоциацию минорного T-аллеля с увеличением риска развития агрессивных НХЗЛ на грани статистической значимости, гомозиготный T/T-генотип приводит к повышению риска развития агрессивных лимфом в 2,2 раза (табл. 3). Фермент SHMT1 имеет несколько метаболических функций, наиболее важной из которых является обеспечение метильными группами для синтеза пуринов, тимидилата и метионина. Однонуклеотидная замена C1420T в гене *SHMT1* приводит к уменьшению каталитической активности фермента и, как следствие, снижению эффективности синтеза ДНК [6]. Данные по влиянию этого SNP на внутриклеточный уровень фолатов противоречивы, так же как и сведения о его роли в развитии разных видов неоплазий. Ряд авторов не обнаружили ассоциации C1420T *SHMT1* с риском развития разных вариантов НХЗЛ [7, 23, 29], что может быть связано с этническими особенностями выборки.

Анализ остальных исследуемых локусов системы фолатного цикла ассоциации с агрессивными и индолентными НХЗЛ в выборке жителей г. Новосибирска не выявил.



**Рис. 1.** (адаптировано из [27]) Фолатный цикл. ТМФ – тимидинмонофосфат, УМФ – уридинмонофосфат; MTHFD (FS) – 10-формилтетрагидрофолатсинтаза; MTHFR – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза; SHMT – серилгидроксиметилтрансфераза

**Таблица 3**

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса C1420T гена SHMT1 у больных агрессивными и индолентными лимфомами

| Аллель/<br>генотип | Контроль 1     |    | Больные агрессивными<br>лимфомами 2 |                                       | OR<br>C.I.<br><i>p</i><br>агрессивные<br>лимфомы 2 | Больные индолент-<br>ными лимфомами 1 |                                       | OR<br>C.I.<br><i>p</i><br>индолентные<br>лимфомы 3 |
|--------------------|----------------|----|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    | <i>n</i>       | %  | <i>n</i>                            | %                                     |                                                    | <i>n</i>                              | %                                     |                                                    |
|                    | <i>n</i> = 504 |    | <i>n</i> = 85                       |                                       |                                                    | <i>n</i> = 56                         |                                       |                                                    |
| C                  | 689            | 68 | 104                                 | 61<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,065 | 0,730<br>0,521–1,021<br>0,06                       | 76                                    | 68                                    | 0,977<br>0,643–1,485<br>0,9                        |
| T                  | 319            | 32 | 66                                  | 39                                    | 1,371<br>0,980–1,918<br>0,06                       | 36                                    | 32                                    | 1,023<br>0,673–1,554<br>0,9                        |
| C/C                | 231            | 46 | 34                                  | 40<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,02  | 0,451<br>0,228–0,895<br>0,02                       | 29                                    | 52                                    | 0,642<br>0,285–1,445<br>0,28                       |
| C/T                | 227            | 45 | 36                                  | 42                                    | 1,077<br>0,651–1,782<br>0,7                        | 18                                    | 32                                    | 0,632<br>0,643–1,485<br>0,9                        |
| T/T                | 46             | 9  | 15                                  | 18<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,02  | 2,215<br>1,117–4,395<br>0,02                       | 9                                     | 16<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,095 | 1,558<br>0,692–3,511<br>0,28                       |

Нами проведен метаанализ данных по генам фолатного цикла (для полиморфных локусов в генах *MTHFD1* и *CBS* метаанализ не выполнялся в связи с недостаточным количеством публикаций). В большинстве исследований, включая настоящее, отмечена ассоциация мутантного 2756G-аллеля *MTR* со сниженным риском развития НХЗЛ. Размер объединенной выборки составил 2602 пациента с НХЗЛ и 4756 человек в кон-

трольной группе, при расчете отношения шансов ассоциация оказалась статистически значимой (OR = 0,902; 95%-й C.I. [0,821–0,991],  $p = 0,03$ ), что подтвердило вклад данной замены в предрасположенность к НХЗЛ (рис. 2).

Ассоциация 2756G-аллеля со сниженным количеством гиперметилированных CpG-островков в составе генов-супрессоров опухоли была показана в работе M.F. Paz et al. [24]. Вероятно,

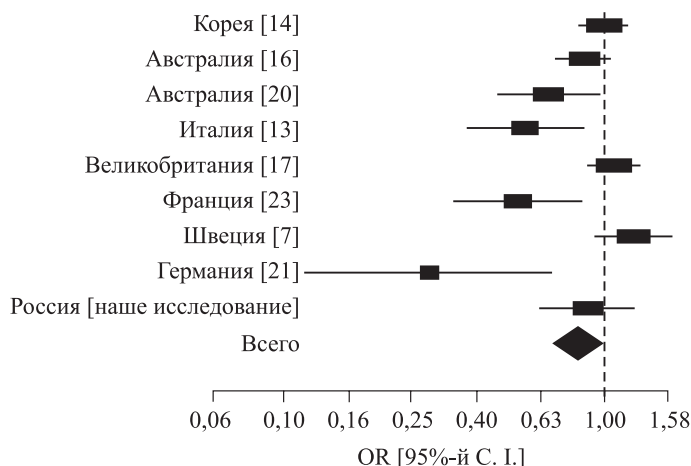


Рис. 2. Форест-график для полиморфного локуса A2756G гена MTR

редкий аллель способствует активации генов-супрессоров опухоли, что обуславливает полученную ассоциацию. A.S. Weiner et al., изучая связь уровня метилирования ДНК лейкоцитов с однонуклеотидной заменой A2756G в гене MTR, показали, что данный SNP ассоциируется с гипометилированным статусом ДНК, что может объяснять его протективный эффект в отношении развития злокачественных лимфом [32].

Ни для одного из остальных проанализированных полиморфных локусов не выявлено ассоциации с НХЗЛ в объединенной выборке при выполнении метаанализа. Стоит отметить, что для большинства полиморфных замен наблюдался большой разброс значений OR и 95%-го С.И. между исследованиями, включенными в метаанализ. Вероятно, такие различия в результатах связаны с влиянием этнических особенностей выборок.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило ассоциацию полиморфных локусов G1958A гена MTHFD1, C1420T гена SHMT1, A2756G гена MTR с риском возникновения НХЗЛ, что позволяет их включить в панель SNPs, вклад которых в развитие и прогноз НХЗЛ у жителей Западно-Сибирского региона был показан ранее [2–5]. Оценка ассоциации с риском развития заболевания является первым этапом работы, направленным на выявление потенциальных молекулярно-генетических маркеров, которые могут использоваться в рутинной диагностике лимфоидных неоплазий. В дальнейшем необходимо изучение биохимических механизмов, определяющих разнонаправленное действие SNPs в генах фолатного цикла на возникновение лимфом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // Соврем. онкол. 2014. (S). 6–126.
2. Березина О.В., Поспелова Т.И., Овчинников В.С. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1) у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (1). 40–46.
3. Поспелова Т.И., Воевода М.И., Воронаева Е.Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена P53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюл. сиб. мед. 2008. (Прил. 3). 56–63.
4. Воронаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. и др. Различия в прогностическом значении rs1625895 у мужчин и женщин, больных диффузной в-крупноклеточной лимфомой // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (1). 84–89.
5. Воронаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма arg399gln гена репарации ДНК хгсс1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности // Гематология и трансфузиология. 2013. 58. (1). 10–14.
6. Appaji Rao N., Ambili M., Jala V.R. et al. Structure-function relationship in serine hydroxymethyltransferase // Biochim. Biophys. Acta. 2003. 1647. (1-2). P. 24–29.
7. Berghlund M., Enblad G. et al. Folate-metabolizing genes in lymphoma patients from Sweden // Scand. J. Immunol. 2009. 70 (4). 408–410.
8. Christensen B., Frosst P., Lussier-Cacan S. et al. Correlation of a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. 17. (3). 569–573.

9. Christensen K.E., Deng L., Leung K.Y. *et al.* A novel mouse model for genetic variation in 10-formyltetrahydrofolate synthetase exhibits disturbed purine synthesis with impacts on pregnancy and embryonic development // *Hum. Mol. Genet.* 2013. 22. (18). 3705–3719
10. Christensen K.E., Rohlicek C.V., Andelfinger G.U. *et al.* The MTHFD1 p.Arg653Gln variant alters enzyme function and increases risk for congenital heart defects // *Hum. Mutat.* 2009. 30 (2). 212–220.
11. Elmore C.L., Wu X., Leclerc D. *et al.* Metabolic derangement of methionine and folate metabolism in mice deficient in methionine synthase reductase // *Mol. Genet. Metab.* 2007. 91. (1). 85–97.
12. Franco R.F., Elion J., Lavinha J. *et al.* Heterogeneous ethnic distribution of the 844ins68 in the cystathionine beta-synthase gene // *Hum. Hered.* 1998. 48. (6). 338–342.
13. Gemmati D., Ongaro A., Scapoli G.L. *et al.* Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. 13. 787–794.
14. Kim H.N., Lee I.K., Kim Y.K. *et al.* Association between folate-metabolizing pathway polymorphism and non-Hodgkin lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2008. 140. 287–294.
15. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y. *et al.* Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // *Am. J. Epidemiol.* 2008. 167 (3). 287–294.
16. Lee K.M., Lan Q., Krickler A. *et al.* One-carbon metabolism gene polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in Australia // *Hum. Genet.* 2007. (122). 525–533.
17. Lightfoot T.J., Skibola C.F., Willett E.V. *et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with polymorphisms in folate-metabolizing genes // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. (14). 2999–3003.
18. Lim U., Schenk M., Kelemen L.E. *et al.* Dietary determinants of one-carbon metabolism and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: NCI-SEER case-control study, 1998-2000 // *Am. J. Epidemiol.* 2005. 162 (10). 953–964.
19. Lin J., Spitz M.R., Wang Y. *et al.* Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study // *Carcinogenesis.* 2004. 25. (9). 1639–1647.
20. Lincz L.F., Scorgie F.E., Kerridge I. *et al.* Methionine synthase genetic polymorphism MS A2756G alters susceptibility to follicular but not diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma // *Br. J. Haematol.* 2003. (120). 1051–1054.
21. Linnebank M., Schmidt S., Kolsch H. *et al.* The methioninesynthase polymorphism D919G alters susceptibility to primary central nervous system lymphoma // *Br. J. Cancer.* 2004. (90). 1969–1971.
22. Liu H., Jin G., Wang H. *et al.* Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // *Lung Cancer.* 2008. 61. (1). 21–29.
23. Niclot S., Pruvot Q. *et al.* Implication of the folate-methionine metabolism pathways in susceptibility to follicular lymphomas // *Blood.* 2006. 108 (1). 278–285.
24. Paz M.F., Avila S., Fraga M.F. *et al.* Germ-line variants in methyl-group metabolism genes and susceptibility to DNA methylation in normal tissues and human primary tumors // *Cancer Res.* 2002. 62 (15). 4519–4524.
25. Polesel J., Dal Maso L., La Vecchia C. *et al.* Dietary folate, alcohol consumption, and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Nutr Cancer.* 2007. 57 (2). 146–150.
26. Sabbatini E., Bacci F., Sagrmoso C., Pileri S.A. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview // *Pathologica.* 2010. 102. (3). 83–87.
27. Shaknovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // *Curr Opin Hematol.* 2011. 18. (4). 293–299
28. Skibola C.F., Curry J.D., Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma // *Haematologica.* 2007. 92. (7). 960–969.
29. Skibola C.F., Forrest M.S., Coppede F. *et al.* Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Blood.* 2004. 104. 2155–2162.
30. Tsou J.A., Hagen J.A. *et al.* DNA methylation analysis: a powerful new tool for lung cancer diagnosis // *Oncogene.* 2002. 21. (35). 5450–5461.
31. Wang L., Ke Q., Chen W. *et al.* Polymorphisms of MTHFD, plasma homocysteine levels, and risk of gastric cancer in a high-risk Chinese population // *Clin. Cancer Res.* 2007. 13. (8). 2526–2532.
32. Weiner A.S., Boyarskikh U.A., Voronina E.N. *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase c677t and methionine synthase a2756g polymorphisms influence on leukocyte genomic dna methylation level // *Gene.* 2014. 533. (1). 168–172
33. Weisberg I., Tran P., Christensen B. *et al.* A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity / S. Sibani, R. Rozen // *Mol. Genet. Metab.* 1998. 64. (3). 169–172.



## ADDITIONAL MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS OF NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA

Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1</sup>, Maksim Leonidovich FILIPENKO<sup>2</sup>,  
Olga Valerievna BEREZINA<sup>1</sup>, Elena Nikolaevna VOROPAEVA<sup>3</sup>,  
Igor Olegovich MARINKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University for Advanced Medical Training of Roszdrav  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> Research Institute for Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS  
630091, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 8

<sup>3</sup> Institute of Internal and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

---

The role of single nucleotide substitutions at seven genes in the folate cycle in susceptibility to NHL has been investigated. The association with decreased risk of NHL for the rare alleles of the gene *MTHFD1* 1258A and 2756G gene *MTR* (OR = 0.578, CI [0.415–0.805],  $p < 0.001$ ; OR = 0.902; CI [0.821–0.991],  $p = 0.03$ ) has been revealed. The homozygous T/T-genotype *SHMT1* increases the risk of aggressive lymphoma in 2.2 times ( $p < 0.02$ ). These single nucleotide polymorphisms may be considered as potential molecular-genetic predictors of predisposition to NHL.

---

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, aggressive non-Hodgkin's lymphoma, folate genes, polymorphism.

**Pospelova T.I.** – doctor of medical sciences, professor, the head of therapy, hematology and transfusiology department, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Filipenko M.L.** – candidate of biological sciences, the head of the laboratory of pharmacogenomic, e-mail: max@niboch.nsc.ru

**Berezina O.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the therapy, hematology and blood transfusiology department, e-mail: ovb-mail@yandex.ru

**Voropaeva E.N.** – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: vena81@mail.ru

**Marinkin I.O.** – doctor of medical sciences, professor, e-mail: rector@ngmu.ru

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ВАСКУЛИТАХ СОСУДОВ БОЛЬШОГО И СРЕДНЕГО КАЛИБРА

Лидия Дмитриевна СИДОРОВА, Никита Львович ТОВ

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Васкулиты сосудов большого и среднего калибра включают гигантоклеточный артериит и артериит Такаясу, которые обычно поражают аорту и ее главные ветви, болезнь Кавасаки и узелковый полиартериит, вовлекающие артерии среднего размера. Хронический периаортит, поражающий абдоминальную аорту и периаортальные ткани, может быть включен в эту группу. В отличие от васкулитов мелких сосудов, васкулиты больших и средних сосудов не вызывают гломерулонефрита, но могут поражать почечные артерии и их ветви, что приводит к стенозу почечной артерии, почечной ишемии/инфаркту, микроаневризмам и кровоизлияниям. Данный обзор сфокусирован на проблемах поражения почек при этих заболеваниях.

**Ключевые слова:** гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, узелковый полиартериит, периаортит, аортит, ретроперитонеальный фиброз, IgG4.

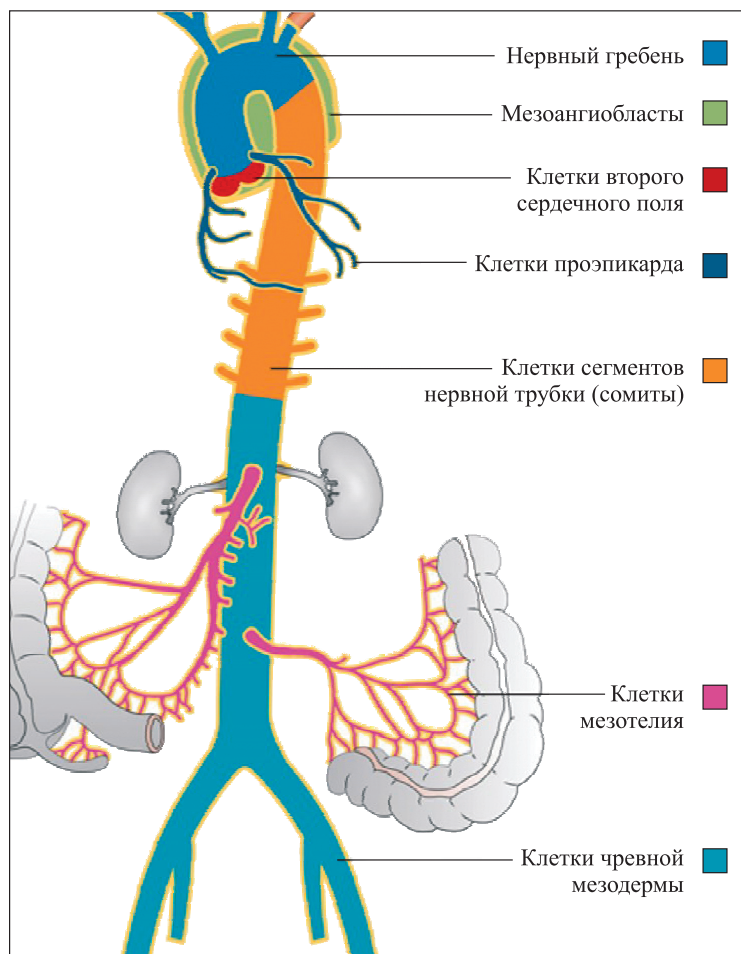
Системные васкулиты остаются важной проблемой внутренней медицины не только вследствие тяжести и полиорганности поражений, но и в связи с тем, что мы по-прежнему не имеем удовлетворительной классификации этой патологии [65]. Хотя подавляющее большинство васкулитов мы умеем распознавать и, в определенной степени, контролировать, для многих из них нам не известны этиология, патогенетические механизмы развития, более того, часть номенклатурных единиц может оказаться объединением нескольких нозологических форм [27, 35, 64]. Мы отличаем одну форму васкулита от другой на основе сложного паттерна, складывающегося из характера органного повреждения, калибра вовлеченных сосудов и морфологических находок [23]. В настоящее время наиболее приемлема усовершенствованная номенклатура конференции в Чепел-Хилле 2012 года [26]. В то же время желание представить номенклатуру в качестве классификации васкулитов [1] ошибочно, так как следует понимать, что номенклатура, классификация и диагностические критерии заболеваний являются частью единого целого и изменения в одной из них неизбежно приводят к изменениям в других [36]. Анонсированные перспективы разработки диагностических и клинических критериев васкулитов [14] пока не увенчались успехом.

Номенклатура Chapel Hill (2012) предполагает рубрикацию васкулитов в соответствии с диаметром пораженных сосудов (малого, среднего и

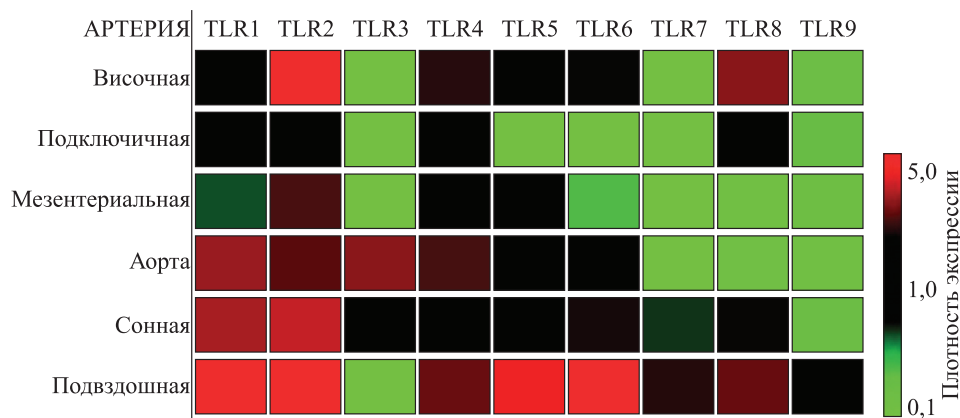
большого калибра). Действительно, многие клинические проявления заболеваний связаны не с механизмом повреждения сосуда, а с его диаметром (функцией). В то же время этот подход не всегда дает нам информацию, почему поражение сосудов сходного калибра вызывает различные заболевания [23].

При поражении сосудов малого калибра почки и легкие чаще всего являются органами-мишенями, определяющими исход заболевания. Вовлечение почек в патологический процесс при васкулитах сосудов большого и среднего калибра (СБСК) наблюдается реже, однако заслуживает внимания, так как может создавать достаточно сложные патоморфологические и клинические ситуации [35].

Эмбриогенез СБСК обуславливает их отличия и специализацию [23]. Почти все сосудистое дерево происходит из эмбриональной мезодермы, только гладкомышечные клетки дуги аорты развиваются из эктодермы (нервный гребень); на более поздних стадиях эмбриогенеза гладкомышечные клетки мезодермального происхождения претерпевают дальнейшую дифференцировку, формируя уникальную физиологическую, антигенную и иммунорецепторную систему в различных регионах СБСК (рис. 1) [37]. Это касается диаметра просвета и толщины стенки аорты в различных отделах, ширины сосудов меди (vasa vasorum) и плотности эластических волокон [57]. Функциональное состояние эндотелиальных кле-



**Рис. 1.** Схема эмбрионального происхождения гладкомышечных клеток СБСК. Адаптировано из [38]



**Рис. 2.** Профиль сосудистой специфической экспрессии генов TLR в СБСК у человека. Адаптировано из [49]

ток аорты демонстрирует гетерогенность относительно способности связывать моноциты после стимуляции *ex vivo* различными агонистами; в целом эндотелиальные клетки дистальной абдоминальной аорты фиксируют моноциты более эффективно, чем эндотелиальные клетки проксимальной аорты [38]. Таким образом, различия между СБСК иллюстрируют чрезмерное упрощение существующей классификационной схемы васкулитов, основанной на диаметре вовлеченных в процесс сосудов.

Необходимо подчеркнуть роль иммуногенетических механизмов, лежащих в основе развития воспалительного процесса в СБСК [2, 23]. Показано, что артерии мышечного типа имеют уникальный профиль распознающих патогены толл-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) [49]. Дендритные клетки на границе адвентиции и медиа в СБСК обладают различными TLR, которые связываются со специфическими патоген-ассоциированными молекулярными комплексами и стимулируют Т-клетки, принимающие участие в развитии воспаления в СБСК. Набор TLR отличается в разных сосудах и в значительной степени определяет риск и локализацию повреждения, а также вероятность развития заболевания (рис. 2).

В соответствии с номенклатурой Chapel Hill (2012), группа васкулитов сосудов большого калибра включает артериит Такаясу (АТ), гигантоклеточный артериит (ГКА). Имеются основания дополнить ее ревматической полимиалгией (РП) и хроническим периаортитом (ХП). К васкулитам сосудов среднего калибра относятся узелковый полиартериит (УПА) и болезнь Кавасаки. Четыре нозологических формы СБСК вовлекают почки в патологический процесс: АТ, УП, ХП – со средней вероятностью 50 %, ГКА – с вероятностью около 10 % [39]. При РП и болезни Кавасаки патология почек закономерно не развивается.

*Гигантоклеточный артериит* является наиболее частым васкулитом в развитых странах, в связи с этим он наиболее изучен [42]. Это гранулематозное воспаление стенки аорты и ее больших ветвей с преобладающим поражением экстракраниальных ветвей сонных артерий, включая височную артерию (темпоральный ангиит) [18, 39]. Некоторые пациенты с ГКА не имеют поражения височной артерии, а у пациентов с иными васкулитами (микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом) она может поражаться. Существует также несомненная связь между ГКА и РП; сегодня имеются все основания считать это заболевание васкулитом сосудов крупного калибра [8, 32, 51]. В 1990 г. Американский колледж ревматологии (ACR) разработал классификационные критерии ГКА: возраст 50 лет и стар-

ше, изменения височной артерии, СОЭ больше 50 мм/ч, внезапно возникшая головная боль и характерные данные биопсии височной артерии. ГКА более распространен среди европейцев и белых североамериканцев – 220–250 случаев на 1 млн населения в год, в возрасте старше 50 лет распространенность ГКА на порядок выше, учитывая, что средний возраст начала заболевания – 75 лет; соотношение мужчин и женщин – 1 : 3 [39, 51].

Этиология ГКА остается неизвестной, хотя инфекционные агенты могут рассматриваться в качестве триггеров. Генетические факторы играют предрасполагающую роль, в частности полиморфизм HLA II класса (HLA DRB\*0401) [10]. Иммунологические механизмы развития ГКА, а также АТ достаточно изучены [63]. В патогенезе ГКА участвуют различные иммунокомпетентные клетки. Резидентные дендритные клетки адвентиции сосудов активируются триггерами через специфические TLR, вовлекая в процесс CD4 Т-клетки, в частности Th1 и Th17, определяя зону и распространенность воспалительного процесса. TLR4 ответственны за поражение внутренних слоев сосудистой стенки (панартериит), в то время как лиганды TLR5 инициируют формирование периваскулярных инфильтратов. Т-клетки активируют макрофаги и формирование гигантских клеток, макрофаги продуцируют воспалительные цитокины, в частности ИЛ-6, который в основном вызывает системную симптоматику и повышение уровня белков острой фазы. В итоге активированные моноциты/макрофаги приводят к повреждению сосудистой стенки [51]. Поражения при ГКА, как правило, неравномерно распределяются вдоль вовлеченных сосудов. В острой фазе заболевания отмечается характерная гистологическая картина фокального гранулематозного воспаления с многоядерными гигантскими клетками в 50 % случаев, гиперплазия интимы, и иногда тромбозы; в хроническую фазу воспаление завершается фиброзом и часто стенозированием [42].

У большинства пациентов с ГКА выражены конституциональные симптомы: лихорадка, артралгии, миалгии и потеря веса. СОЭ может быть нормальной, но чаще увеличивается до 80–100 мм/ч. Обычны тромбоцитоз и умеренная нормохромная анемия. Около 50 % пациентов имеют развернутую симптоматику РП. Поражение артерий головы и шеи наиболее типично, проявляя себя головной болью, болезненностью кожи волосистой части, «перемежающейся хромотой» нижней челюсти и верхних конечностей, ослаблением периферического пульса, нарушениями зрения, дисфункцией языка [51].



Существуют варианты ГКА, протекающие без поражения артерий головы [33]. Почечные проявления ГКА не часты и проявляются умеренной протеинурией и гематурией. Морфологическое исследование в этих случаях не выявляет каких-либо явных гломерулярных или сосудистых поражений. В некоторых случаях при исследовании почечного биоптата описывается картина васкулита, включая гигантоклеточную инфильтрацию и некротизирующий васкулит сосудов малого калибра [20]. Вовлечение в процесс почечных артерий отмечается часто, но реноваскулярная гипертензия возникает редко [53]. В единичных случаях развивается почечная недостаточность, связанная с поражением главных почечных артерий и их больших ветвей. Существует несколько описаний тяжелых почечных поражений в форме гломерулонефрита при ГКА. В этих случаях почечная патология представлена фокальным сегментарным некротизирующим гломерулонефритом с полулуниями или васкулитом сосудов малого калибра [39]. Изредка при ангиографии выявляются интравенальные аневризмы. Описаны случаи острого почечного повреждения; это может наблюдаться в ассоциации с перинуклеарными или реже цитоплазматическими антинейтрофильными антителами. Является ли это проявлением ГКА или сочетанием двух заболеваний – неясно. Были описаны случаи почечного и системного амилоидоза АА-типа [41].

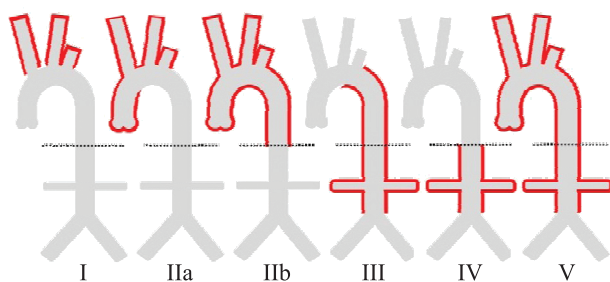
Вследствие неспецифической клинической картины и низкой чувствительности биопсии височной артерии экстракраниальный ГКА обычно требует диагностической визуализации: ультразвуковое исследование с доплеровской приставкой (доплер-УЗИ) артерий, компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография), магниторезонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ-ПЭТ) [24]. У пациентов с наличием симптомов тканевой ишемии при подозрении на васкулит больших сосудов ангиография может выявить неравномерность, стенозы и окклюзии или, менее вероятно, аневризмы. КТ-ангиография или МРТ с контрастированием в настоящее время предпочтительней обычной ангиографии. Допплер-УЗИ рутинно используется для оценки височной артерии и может служить хорошей заменой биопсии, которая, тем не менее, остается лучшим диагностическим методом, хотя чувствительность последней ограничена техническими факторами, а также наличием неизмененных участков. В последнее десятилетие 18-ФДГ-ПЭТ в комбинации с КТ активно используется для оценки активности заболевания [24, 48].

*Артериит Такаясу* – хронический гранулематозный васкулит неизвестной этиологии, который поражает аорту и ее крупные ветви, чаще у женщин (8:1) [56]. АТ распространен во всем мире, но может иметь клиническую вариабельность в различных популяциях; в Азии и Африке встречается чаще, чем в Европе и Северной Америке. Средний возраст начала заболевания 29 лет. В большинстве популяций заболеваемость около 2,5 на 1 млн населения в год с наибольшей частотой в Японии [39].

Валидизированные диагностические критерии отсутствуют. Классификационные критерии АCR для АТ включают возраст менее 50 лет, перемежающуюся хромоту, отсутствие (ослабление) пульса на крупных артериях, разницу артериального давления на лучевых артериях 10 мм рт. ст. и более, шумы на подключичных артериях или над аортой, изменения на артериограммах. Наличие трех и более критериев позволяет классифицировать васкулит как АТ (специфичность – 90,5 %; чувствительность – 97,8 %).

Этиология АТ остается неизвестной. В качестве триггеров рассматривается инфекция, в частности, туберкулез [56], обсуждается роль спирохетозов стрептококковой инфекции. Пациенты-носители HLA-B\*5201 имеют более активное воспаление. Патогенез АТ и ГКА сходен, но, очевидно, комплексы гистосовместимости активируются через различные TLR. Th1-лимфоциты через интерферон- $\gamma$  активируют макрофаги, которые, в свою очередь, высвобождают сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Это в итоге приводит к миграции гладкомышечных клеток и пролиферации интимы. Th17-клетки, индуцированные IL-23, также способствуют повреждению сосудов посредством активации нейтрофилов, которые первично инфильтрируют сосудистую стенку. Типичным морфологическим субстратом АТ является трансмуральная инфильтрация артериальных стенок лимфоцитами, моноцитами, полиморфно-нуклеарными лейкоцитами с варьирующимся количеством мульти-нуклеарных гигантских клеток. Это проявление ранней стадии заболевания, которое прогрессирует в склеротическую стадию с фибропластическими процессами в интима и склерозом меди, основным результатом чего является стенозирование сосуда вплоть до его облитерации. Реже наблюдается значительное истончение сосудистой стенки, приводящее к развитию аневризм [3, 55].

Хотя поражение дуги аорты и отходящих от нее сосудов является наиболее типичным проявлением АТ, могут затрагиваться грудной и абдоминальный отделы аорты и их ветви, что дает основание выделять шесть типов поражений при



**Рис. 3.** Ангиографическая классификация АТ. Адаптировано из [28]

АТ [25, 28] (рис. 3). Пораженные участки часто чередуются с неизмененными. АТ обычно проявляется симптомами ишемии органов и тканей, кровоснабжение которых осуществляется пораженными артериями. Клинические проявления варьируют в широких пределах от асимптоматических форм до тяжелых органических повреждений. Вначале заболевание проявляется общей конституциональной симптоматикой системного воспалительного процесса. Как правило, повышается СОЭ и уровень С-реактивного белка. Тем не менее на момент установления диагноза большинство пациентов уже находятся в фазе склерозирования и ишемии, демонстрируя симптомы сосудистой недостаточности. «Перебегающая хромота» верхних конечностей является наиболее типичной жалобой. В связи с этим АТ заслужил название «болезни отсутствия пульса», так как для него типично отсутствие пульсовой волны или асимметрия артериального давления. Остальная симптоматика в основном вторична по отношению к сосудистой окклюзии, включая загрудинные боли, инсульты, головную боль и кожные поражения. Аневризмы развиваются наиболее часто в зоне восходящего отдела аорты и могут служить причиной аортальной регургитации [56].

Наиболее типичным проявлением поражения почек при АТ является реноваскулярная гипертензия, которая развивается в результате вовлечения в воспалительный процесс главной почечной артерии или ее крупных ветвей. Чаще выявляются проксимальные односторонние стенозы, но и двусторонние поражения отмечаются достаточно часто. Внезапно возникшая артериальная гипертензия является манифестацией АТ в 45 % случаев, а частота ее развития в процессе течения заболевания достигает 60 % [21, 61]. Иногда гипертензию трудно диагностировать из-за одностороннего стеноза подпочечной артерии. Нередко связанный с АТ стеноз почечной артерии принимают за фибромускулярную дисплазию: редкое не воспалительное, не атеросклеротиче-

ское системное заболевание, которое подобно АТ часто возникает у молодых женщин [39].

Пациенты с АТ иногда могут иметь признаки гломерулярных поражений. Клинически большинство из них имеет нормальную функцию почек с умеренной протеинурией и/или гематурией. Протеинурия нефротического уровня необычна. Прогрессирующая почечная недостаточность исключительно редка. Умеренные проявления мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита были описаны как наиболее обычные гломерулярные поражения [34]. В таких случаях выявлялись мезангиальные депозиты иммуноглобулинов и комплемента. Также была описана IgA-нефропатия. Является ли это случайным сочетанием или частью патологического процесса – неясно. Также описаны сочетания АТ с амилоидозом, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, экстракапиллярным гломерулонефритом и фокальным гломерулосклерозом [15].

Не существует специфических диагностических тестов для АТ, обычными диагностическими инструментами служат ангиография, КТ/МРТ-ангиография. Характерными находками являются сужения просвета аорты или ее ветвей, отличающихся от нормального сосудистого тракта. Аневризмы менее типичны и чаще встречаются в аорте, чем в ее ветвях. 18-ФДГ-ПЭТ обычно используется для ранней диагностики и оценки активности заболевания. Допплер-УЗИ обеспечивает неинвазивную диагностику, особенно для сонных и подключичных артерий [39, 56].

**Узелковый полиартериит** – форма системного васкулита, поражающего артерии среднего и малого калибра [22]. В настоящее время УП определяется как некротизирующий артериит, не ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и не поражающий гломерулы, артериолы, капилляры и венулы [16, 26].

Распространенность УП колеблется между 2 и 33 случаями на 1 млн населения в год. В европейских странах она составляет 1,5–9 случаев на 1 млн населения с пиком заболеваемости между 50 и 60 годами жизни. Отмечается некоторое преобладание мужчин (1,5 : 1). Большинство случаев УП представлены идиопатическим, или «классическим», вариантом. Вторичные формы УП связаны с вирусными инфекциями (гепатиты В и С, ВИЧ) или ассоциированы с другими заболеваниями, такими как волосатоклеточный лейкоз [16, 19, 39]. УП становится все более редким заболеванием в странах, где снижается заболеваемость гепатитом В [62]. Недавние исследования патогенеза УП показали, что наличие рецессивной му-

тации с утратой функции CECR1 (гена, кодирующего аденозиндезаминазу-2) является причиной заболевания в случаях с ранним началом и при семейных формах [43].

Артериит при УП имеет иррегулярное распространение и поражает сосуды сегментами с преимущественным вовлечением бифуркаций; при гистологическом исследовании выявляется фибриноидный некроз стенки сосуда, воспалительные инфильтраты в стенке сосуда и периваскулярно. В острую фазу преобладают нейтрофилы, которые при хроническом течении сменяются мононуклеарами. Может выявляться лейкоцито-кластический васкулит, гранулемы отсутствуют. Нарушение нормального строения сосудистой стенки приводит к образованию аневризм, тромбозам или разрывам. В хроническую фазу развиваются стенозы [26]. Не отмечается изменений в гломерулах за исключением ишемических коллапсов сосудистого пучка. Могут отмечаться тубуло-интерстициальные изменения с лимфоцитарной инфильтрацией [39].

Большинство пациентов УП наряду с конституциональными симптомами имеют признаки органических поражений, включая кожные проявления, периферическую нейропатию (по типу множественных мононевритов), поражения почек и желудочно-кишечного тракта. Кожные проявления (пурпура, сетчатое ливедо, эритематозные узлы, буллы и везикулы, язвы) чаще локализуются на ногах и могут приводить к некрозам подкожных тканей. Центральная нервная система вовлекается в 5–10 % случаев. Поражения желудочно-кишечного тракта – одно из серьезных проявлений УП – включают боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, кровотечения, обычно связанные с поражением мезентериальных артерий; поздними и тяжелыми осложнениями могут быть некрозы и перфорации тонкого кишечника [16, 44]. Орхоэпидидимит развивается у 10 % больных.

Не существует никаких специфических лабораторных тестов для УП [19]. Реактанты острой фазы обычно повышены. В зависимости от симптоматики необходимо исследовать антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (должна быть четкая негативность), фракции комплемента, криоглобулины, провести сыровороточную и мочевую иммунофиксацию [26, 39].

Почки – часто поражаемый орган при классическом УП. В более ранних публикациях эта частота оценивалась в 63–76 %, в более поздних варьировала в пределах 26–44 % [4, 5, 39]. У пациентов может выявляться макро- или микрогематурия, медленно прогрессирующая почечная недостаточность и артериальная гипертензия,

причиной которых является васкулит почечных и междолевых артерий, реже более мелких артерий. Результатом является образование микроаневризм с последующим некрозом или кровоизлияниями. В некоторых случаях инфаркты почек могут быть бессимптомными, в 30 % случаев развивается медленно прогрессирующая почечная недостаточность. Иногда поражение почек проявляется болью в пояснице, вновь возникшей гипертензией или утяжелением существовавшей ранее, что связано с поражением внутривисцеральных артерий в 35 % случаев [31]. Острое почечное повреждение, спонтанные почечные кровотечения, разрывы почек, кровотечения в паранефральную клетчатку встречаются нечасто [9, 12].

Если клинические и лабораторные изменения характерны для УП, но нет никаких локальных признаков или симптомов заболевания, висцеральная ангиография (почечные, мезентериальные, печеночные сосуды) в настоящее время предпочтительнее, чем биопсия тканей [22]. Это исследование часто выявляет множественные микроаневризмы (1–5 мм), окклюзии и участки стеноза или диффузное утолщение сосудистой стенки артерий среднего калибра, которые обычно отмечаются в почках (70–80 %), желудочно-кишечном тракте, периферических нервах и коже (50 %), скелетных мышцах и мезентериальных сосудах (30 %), центральной нервной системе (10 %) [22, 39]. Менее инвазивные методы (КТ- или ЯМР-ангиография) также применяются. КТ-ангиография может выявить кортикальные инфаркты почек (небольшие клиновидные зоны сниженной плотности в почечной паренхиме) [54].

*Хронический периаортит* – заболевание, характеризующееся аномальным развитием фиброзно-воспалительной ткани в аорте и периаортально в забрюшинной клетчатке с частым сдавлением мочеточников и нижней полой вены [45]. ХП включает идиопатический ретроперитонеальный фиброз (ИРФ) (болезнь Ормонда), воспалительную аневризму аорты (ВАА) и перианевризмальный ретроперитонеальный фиброз (ПРФ) [11, 45]. Около 50 % изолированных аортита, ХП и ИРФ может быть отнесено к IgG4-ассоциированным заболеваниям; ХП также может развиваться после установки стента в аневризму аорты [11]. Хотя классификационная таксономия ХП продолжает обсуждаться, есть все основания отнести его к васкулитам больших сосудов. В пользу этого свидетельствует наличие интенсивного воспаления в адвентиции, как при АТ и ГКА, и вовлечение нескольких сосудистых сегментов, в частности, грудной аорты и ее крупных ветвей, что наблюдается в 1/3 случаев [30, 46].



ХП – редкое заболевание и данные о его распространенности ограничены. Считается, что ежегодная заболеваемость ИРФ и ВАА составляет 1–13, а распространенность – 14 случаев на 1 млн жителей; ВАА обуславливает развитие 4–10 % абдоминальных аневризм аорты, наиболее часто развиваясь в возрасте 50–60 лет. У мужчин ХП возникает в 2–3 раза чаще, чем у женщин [60].

Этиология и патогенез ХП и его вариантов до конца не изучены; скорее всего есть несколько механизмов развития заболевания. В частности, обсуждается его связь с атеросклеротическим поражением аорты, приводящим к миграции моноклеаров из интимы-медии в адвентицию [39]. Однако многие из пациентов не страдают атеросклерозом, но в то же время у них отмечаются конституциональные симптомы, высокий уровень реактантов острой фазы и аутоантител, а также ассоциация с другой аутоиммунной патологией; заболевание может манифестировать как первичный аортит, трансформирующийся в периаортальный фиброзно-воспалительный процесс [59]. Такая форма ассоциируется с HLA-DRB1\*03 (аллель, связанная со многими аутоиммунными заболеваниями) [40]. Повышенная частота развития аневризматических форм показана у пациентов, имеющих дельта 32 полиморфизм гена CCR5 [6]. Не исключена роль внешних факторов (курение, асбест) [17].

Наиболее частые проявления ХП – тупые постоянные боли в животе, пояснице, фланговые боли, при вовлечении мочеточников – почечная колика. Компрессия ретроперитонеальных вен и лимфатических сосудов (25 %) проявляется отеком нижних конечностей, сдавление артерий приводит к перемежающейся хромоте. Могут отмечаться запоры, тошнота, рвота, у мужчин – отек мошонки, варикоцеле или гидроцеле. При IgG4-ассоциированных формах часто выявляется свойственная этой патологии полиорганность поражений [29]. Конституциональная манифестация – лихорадка, потеря веса, утомляемость [45]. Специфические лабораторные тесты для ХП отсутствуют. СОЭ и содержание С-реактивного белка часто повышены и могут служить для оценки активности заболевания [47]. Анемия – следствие хронического воспаления и/или почечной недостаточности. Часто обнаруживаются антинуклеарные, антигладкомышечные, антитиреодные антитела; при IgG4-ассоциированных формах может выявляться повышенный уровень IgG4 в крови [59, 66].

Вовлечение почек обычно при ХП и развивается в результате уретральной обструкции [7]. Гидронефроз возникает у 57–67 % пациентов и бывает двусторонним в 15–42 % случаев; нару-

шение функции почек зависит от выраженности обструкции; острое почечное повреждение при двусторонней обструкции отмечено в 42–66 % случаев [30, 58]. Атрофия почек, связанная с асимптоматическим гидронефрозом или сдавлением почечных сосудов, диагностируется у 8–30 % пациентов; может возникнуть реноваскулярная гипертензия [21, 58]. Если ХП развивается в рамках системного аутоиммунного заболевания (системная красная волчанка, АНЦА-васкулит или IgG4-болезнь), он ассоциирован с гломеруло-нефритом или тубулоинтерстициальным нефритом [29, 30, 50].

ХП гистологически представлен двумя компонентами: фиброзная ткань и воспалительный инфильтрат, фиброзный компонент включает обильный коллагеновый матрикс и популяции фибробластов и миофибробластов, окружает различное количество нервов и малых сосудов. Воспалительный компонент, инфильтрирующий фиброзную ткань, представлен Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и, редко, эозинофилами. Он может быть диффузным, инфильтрирующим узкие пространства, окруженные коллагеновыми тяжами, или организованным в периваскулярные образования с лимфоцитарными агрегатами вокруг малых ретроперитонеальных сосудов [13].

Визуализирующие исследования необходимы для диагностики и контроля за течением ХП. УЗИ может выявлять гидронефроз, атрофию почек, аневризматическое расширение аорты и фибровоспалительные массы в периаортальной зоне. КТ и МРТ брюшной полости – методы выбора для диагностики ХП. КТ выявляет массы мышечной плотности, располагающиеся периаортально, вдоль подвздошных и почечных сосудов, сдавливая и оттесняя соседние структуры [59]. МРТ помогает установить стадию и активность заболевания. КТ и МРТ хорошо определяют ВАА и ИРФ, наличие связанных с аневризмой осложнений, таких как разрыв аорты и периаортальные геморрагии. ФДГ-ПЭТ оценивает воспалительный процесс в аорте и ее ветвях при ХП и определяет необходимость активной терапии [52]. Биопсия требуется только для исключения опухолей и инфекции [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя патология почек при васкулитах СБСК не является основным проявлением заболеваний, они всегда должны рассматриваться в случаях стеноза почечной артерии или реноваскулярной гипертензии, так же как в случаях почечных инфарктов/ишемии. Различные варианты гломеру-



лонефрита и тубулоинтерстициального нефрита могут быть ассоциированы с данными заболеваниями, хотя это может быть случайным совпадением. Редкое специфическое заболевание – ХП – часто приводит к уретральной обструкции и требует неотложного вмешательства.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов // Терапевт. арх. 2014. 86. (5). 94–98.
2. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией // Бюл. СО РАМН. 2011. 31. (4). 43–49.
3. Arnaud L., Haroche J., Mathian A. et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update // Autoimmun. Rev. 2011. 11. (1). 61–67.
4. Augusto J.F., Demiselle J., Bouvier A. et al. Bunches of grapes in renal polyarteritis nodosa // Kidney Int. 2015. 88. (6). 1453–1454.
5. Barut K., Sahin S., Kasapcopur O. Pediatric vasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. 2016. 28. (1). 29–38.
6. Boiardi L., Vaglio A., Nicoli D. et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in chronic periaortitis // Rheumatology (Oxford). 2011. 50. (6). 1025–1032.
7. Brandt A.S., Kamper L., Kukuk S. et al. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry // J. Urol. 2011. 185. (2). 526–531.
8. Buttgerit F., DeJaco C., Matteson E.L. Dasgupta B. Polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis: a systematic review // JAMA. 2016. 315. (22). 2442–2458.
9. Candan C., Civilibal M., Oktay G. et al. Classic polyarteritis nodosa presenting with acute anuric renal failure // Pediatr. Int. 2010. 52. (2). e76–78.
10. Carmona D., González-Gay M.A., Martín J. Genetic analysis of large vessel vasculitis // Nephron. 2015. 129. (Suppl. 2). 3–6.
11. Caspary L. Inflammatory diseases of the aorta // Vasa. 2016. 45. (1). 17–29.
12. Choi H.I., Kim Y.G., Kim S.Y. et al. Bilateral spontaneous perirenal hemorrhage due to initial presentation of polyarteritis nodosa // Case Rep. Med. 2015. 2015. 428074.
13. Corradi D., Maestri R., Palmisano A. et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis // Kidney Int. 2007. 72. (6). 742–753.
14. Craven A., Robson J., Ponte C. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS) // Clin. Exp. Nephrol. 2013. 17. (5). 619–621.
15. De Pablo P., García-Torres R., Uribe N. et al. Kidney involvement in Takayasu arteritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. 25. (1, Suppl. 44). 10–14.
16. De Virgilio A., Greco A., Magliulo G. et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview // Autoimmun. Rev. 2016. 15. (6). 564–570.
17. Goldoni M., Bonini S., Urban M.L. et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study // Ann. Intern. Med. 2014. 161. (3). 181–188.
18. Gonzalez-Gay M.A., Barros S., Lopez-Diaz M.J. et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients // Medicine (Baltimore). 2005. 84. (5). 269–276.
19. Guillevin L., Mahr A., Callard P. et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients // Medicine (Baltimore). 2005. 84. (5). 313–322.
20. Hailwood S.J., Scott D.G., Barker T.H., Heaton A. Granulomatous vasculitis: an unusual renal vasculitis // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. 14. (4). 952–953.
21. Hassani M. Takayasu arteritis associated with severe renovascular hypertension // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016. 27. (2). 402–406.
22. Hernández-Rodríguez J., Alba M.A., Prieto-González S., Cid M.C. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa // J. Autoimmun. 2014. 48–49. 84–89.
23. Hoffman G.S., Calabrese L.H. Vasculitis: determinants of disease patterns // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. 10. (8). 454–462.
24. Holm P.W., Sandovici M., Slart R.H. Vessel involvement in giant cell arteritis: an imaging approach // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2016. 57. (2). 127–136.
25. Howard T., Ahmad K., Swanson J.A., Misra S. Polyarteritis nodosa // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2014. 17. (4). 247–251.
26. JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society // Circ. J. 2011. 75. 474–503.
27. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // Arthritis Rheum. 2013. 65. 1–11.
28. Jennette J.C., Falk R.J. The role of pathology in the classification and diagnosis of ANCA associated vasculitis // Nephron. 2015. 129. (Suppl. 2). 26–29.
29. Kato Y., Terashima M., Ohigashi H. et al. Vessel wall inflammation of Takayasu arteritis detected by contrast-enhanced magnetic resonance imaging: association with disease distribution and activity // PLoS One. 2015. 10. (12): e0145855.
30. Kawano M., Saeki T. IgG4-related kidney disease – an update // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015. (2). 193–201.

31. Khosroshahi A., Carruthers M.N., Stone J.H. et al. Rethinking Ormond's disease «idiopathic» retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease // *Medicine (Baltimore)*. 2013. 92. (2). 82–91.
32. Laroia S.T., Lata S. Hypertension in the liver clinic – polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B // *World J. Clin. Cases*. 2016. 4. (3). 94–98.
33. Lavado-Pérez C., Martínez-Rodríguez I., Martínez-Amador N. et al. (18)F-FDG PET/CT for the detection of large vessel vasculitis in patients with polymyalgia rheumatic // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 2015. 34. (5). 275–281.
34. Lensen K.D.F., Voskuyl A.E., Comans E.F.I. et al. Extracranial giant cell arteritis: a narrative review // *Neth. J. Med.* 2016. 74. (5). 182–192.
35. Li X.M., Ye W.L., Wen Y.B. et al. Glomerular disease associated with Takayasu arteritis: 6 cases analysis and review of the literature // *Chin. Med. Sci. J.* 2009. 24. (2). 69–75.
36. Luqmani R. Diagnostic criteria and classifications in vasculitis // *Nephron*. 2015. 129. (Suppl. 2). 29–31.
37. Mahr A., de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015. 27. (1). 1–9.
38. Majesky M.W. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. 27. (6). 1248–1258.
39. Margolin D.A., Madura J.A., de la Motte C.A. et al. Differential monocytic cell adherence to specific anatomic regions of the canine aorta // *J. Vasc. Res.* 1995. 32. (4). 266–274.
40. Maritati F., Iannuzzella F., Pavia M.P. et al. A kidney involvement in medium- and large-vessel vasculitis // *J. Nephrol.* 2016. 29. (4). 495–505.
41. Martorana D., Vaglio A., Greco P. et al. Chronic periaortitis and HLADRB1\*03: another clue to an autoimmune origin // *Arthritis Rheum.* 2006. 55. (1). 126–130.
42. Moraga S., Sicilia J.J., Blanco J., Ubeda I. Giant cell arteritis and renal amyloidosis: report of a case // *Clin. Nephrol.* 2001. 56. (5). 402–406.
43. Muratore F., Kermani T.F., Crowson C.S. et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study // *Rheumatology (Oxford)*. 2015. 54. (3). 463–470.
44. Navon Elkan P., Pierce S.B., Segel R. et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy // *N. Engl. J. Med.* 2014. 370. (10). 921–931.
45. Pagnoux C., Seror R., Henegar C. et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database // *Arthritis Rheum.* 2010. 62. (2). 616–626.
46. Palmisano A., Vaglio A. Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009. 23. (3). 339–353.
47. Palmisano A., Urban M.L., Corradi D. et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? // *Rheumatology (Oxford)*. 2015. 54. (11). 2004–2009.
48. Pelkmans L.G., Aarnoudse A.J., Hendriks T.R., van Bommel E.F. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27. (7). 2819–2825.
49. Pipitone N., Versari A., Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update // *Rheumatology (Oxford)*. 2008. 47. (4). 403–408.
50. Pryshchep O., Ma-Krupa W., Younge B.R. et al. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries // *Circulation*. 2008. 118. (12). 1276–1284.
51. Sakata N., Tashiro T., Uesugi N. et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: the possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. 32. (4). 553–559.
52. Salvarani C., Cantini F., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis // *Lancet*. 2008. 372. (9634). 234–245.
53. Salvarani C., Pipitone N., Versari A. et al. Positron emission tomography (PET): evaluation of chronic periaortitis // *Arthritis Rheum.* 2005. 53. (2). 298–303.
54. Scarpioni R., Poisetti P.G., Cristinelli L., Zangrandi A. Isolated renal giant cell arteritis, not so rare a cause of renal failure? // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. 41. (3). 720.
55. Schmidt W.A. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2004. 6. (3). 203–211.
56. Sharma B.K., Jain S., Radotra B.D. An autopsy study of Takayasu arteritis in India // *Int. J. Cardiol.* 1998. 66. (Suppl. 1). 85–90.
57. Tann O.R., Tulloh R.M., Hamilton M.C. Takayasu's disease: a review // *Cardiol. Young.* 2008. 18. (3). 250–259.
58. Tsikaras D.P., Natsis K., Hytioglou P. et al. Microanatomy of the vasa vasorum of the human thoracic aorta: a study utilizing a polyester resin casting technique // *Morphologie*. 1997. 81. (252). 21–22.
59. Vaglio A., Pipitone N., Salvarani C. Chronic periaortitis: a large-vessel vasculitis? // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. 23. (1). 1–6.
60. Vaglio A., Palmisano A., Corradi D. et al. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2007. 33. (4). 803–817.
61. Van Bommel E.F., Jansen I., Hendriks T.R., Aarnoudse A.L. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation // *Medicine (Baltimore)*. 2009. 88. (4). 193–201.

62. Vanoli M., Daina E., Salvarani C. et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients // *Arthritis Rheum.* 2005. 53. (1). 100–107.
63. Watts R.A., Lane S.E., Bentham G., Scott D.G. Epidemiology of systemic vasculitis: a 10-year study in the United Kingdom // *Arthritis Rheum.* 2000. 43. (2). 414–419.
64. Weyand C.M., Goronzy J.J. Immune mechanisms in medium and large vessel vasculitis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. 9. (12). 731–740.
65. Yazici H., Ugurlu S., Seyahi E. Behçet syndrome: is it one condition? // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012. 43. (3). 275–280.
66. Yazici H., Yazici Y. Diagnosis and/or classification of vasculitis: different? // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016. 28. (1). 3–7.
67. Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y. et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases // *Mod. Rheumatol.* 2012. 22. (3). 419–425.

## KIDNEY DAMAGE IN PRIMARY LARGE- AND MEDIUM-VESSEL VASCULITIS

Lidiya Dmitrievna SIDOROVA, Nikita Lvovich TOV

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

Vasculitides of large- and medium-vessel include giant-cell arteritis and Takayasu's arteritis, which typically affect the aorta and its main branches, Kawasaki's disease and polyarteritis nodosa, which involve medium-sized arteries. Chronic periaortitis affecting the abdominal aorta and the periaortic tissue could be included in this group. Unlike small-vessel vasculitides, vasculitides of large- and medium-vessel do not cause glomerulonephritis, but can involve the renal artery and its branches, causing renal artery stenosis, renal ischaemia/infarction, microaneurysms and haemorrhage. This review focuses on renal abnormalities in these diseases.

---

**Key words:** giant-cell arteritis, Takayasu arteritis, polyarteritis nodosa, periaortitis, aortitis, retroperitoneal fibrosis, IgG4.

*Sidorova L.D. – academician of RAS, professor of the chair of internal medicine*

*Tov N.L. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of internal medicine, e-mail: nikita.tov@gmail.com*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ, МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наталья Петровна ДОМНИКОВА, Татьяна Юрьевна ДОЛГИХ

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии  
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

*Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130*

Проведено патоморфологическое исследование трепанобиоптатов 129 пациентов с хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом в динамике химиотерапии, средний возраст больных составил  $59,4 \pm 2,3$  года. Распространенность начального и выраженного миелофиброза у пациентов с хроническим миелолейкозом выше, чем у пациентов с множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом. У пациентов с хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом обнаружена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и распространенностью начального и выраженного миелофиброза. Ответ на химиотерапию у пациентов с хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом характеризуется уменьшением распространенности как начального, так и выраженного миелофиброза.

**Ключевые слова:** распространенность миелофиброза, хронический миелолейкоз, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, трепанобиоптаты подвздошной кости, химиотерапия.

Важное значение в диагностике хронического миелолейкоза (ХМЛ), множественной миеломы (ММ) и хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) имеет гистологическое исследование костного мозга, которое позволяет определить тип опухолевого поражения костного мозга и оценить изменения костно-мозгового микроокружения, что дает возможность спрогнозировать течение заболевания [5, 11, 12, 13]. При этом одним из наиболее важных компонентов стромального микроокружения являются фибробласты, гиперпродукция которыми фибрилл (коллагена, эластина) приводит к развитию миелофиброза (МФ) [4–6].

Общепринятым параметром, используемым при описании МФ, является его выраженность (качество фиброзных волокон: ретикулиновые или коллагеновые), которая определяется по шкале Европейского консенсуса (15). Однако данный полуколичественный способ не дает объективного представления о МФ. По этой причине МФ до сих пор не включается в прогностические шкалы. Для более глубокого понимания патогенеза гемо-

бластозов важна оценка объективных характеристик МФ (в частности, распространенности) при лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваниях.

Нами разработан способ автоматизированной морфометрической оценки МФ, который позволяет определить его распространенность путем вычисления относительной площади фиброзной ткани в трепанобиоптатах подвздошной кости [8]. В связи с этим цель настоящей работы – провести анализ распространенности МФ при ХМЛ, ММ и ХЛЛ в динамике химиотерапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено патоморфологическое исследование трепанобиоптатов 129 пациентов с ХМЛ, ММ и ХЛЛ в динамике химиотерапии, находившихся на лечении в Государственной Новосибирской областной клинической больнице с 2006 по 2013 г. Средний возраст больных составил  $59,4 \pm 2,3$  года. Верификацию диагноза ХМЛ, ММ, ХЛЛ, опреде-

*Домникова Н.П. – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярных и иммуноморфологических основ, зав. гематологическим отделением с блоком асептических палат, e-mail: pathol@inbox.ru*

*Долгих Т.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных и иммуноморфологических основ гематологии, врач-гематолог гематологического отделения с блоком асептических палат, e-mail: pathol@inbox.ru*



ление стадии заболевания, оценку результатов терапии осуществляли согласно стандартным критериям [1, 6, 9, 10].

В группе пациентов с ХМЛ 28 человек находились в дебюте хронической фазы, у 15 больных наблюдалась потеря гематологического ответа, у 19 человек – фаза ответа на химиотерапию (оптимальный и субоптимальный ответ). Средняя длительность заболевания с момента установки диагноза до потери гематологического ответа составила 3,4 года. В группе больных ММ у 21 человека наблюдался дебют, у 7 пациентов – прогрессия и рецидив, 14 лиц находились в фазе ответа на химиотерапию (ответ не менее минимального). Средняя длительность заболевания с момента дебюта до возникновения рецидива и прогрессии составила 1,2 года. В группе пациентов с ХЛЛ 80 человек находились в дебюте заболевания, 28 – в прогрессии и рецидиве, 52 – в фазе ответа на химиотерапию. Средняя длительность болезни с момента диагностики до рецидива и прогрессии составила 2,6 года.

При ХМЛ в фазе ответа на лечение количество пациентов, получивших одну и две линии химиотерапии, было практически одинаковым. У большинства больных (12 человек) потеря гематологического ответа наступила после одной линии химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β), у трех человек – после двух линий (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниба мезилат).

При ХЛЛ в фазе ответа на лечение 2/3 больных получили одну линию химиотерапии, 1/3 – две линии. У большего числа больных рецидив наступил после одной линии химиотерапии, у меньшей части пациентов – после двух линий. Лечение проводилось по схемам ритуксимаб + циклофосфан + винбластин + преднизолон, циклофосфан + флударабин, ритуксимаб + флударабин + циклофосфан.

В группе больных ММ, ответивших на лечение (14 человек), 2/3 пациентов получили одну линию химиотерапии, 1/3 – две линии. Из семи человек с рецидивом заболевания в анамнезе было не более двух линий химиотерапии. Лечение проводилось по схемам мелфалан + преднизолон, бортезомиб + мелфалан + преднизолон, бортезомиб + дексаметазон, а также бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон.

Степень МФ оценивали в парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости толщиной 4 мкм, импрегнированных серебром по методу Гомори и окрашенных по методу ван Гизона согласно шкале Европейского консенсуса [15]. МФ 1-й степени расценивали как начальный фиброз, МФ 2-й и 3-й степеней – как выраженный [13].

Распространенность МФ определяли путем вычисления относительной площади фиброзной ткани ( $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ ). Этот показатель оценивали, используя программу анализа изображений AxioVision 4.6. В парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости при 200-кратном увеличении измеряли абсолютную площадь фиброзной ткани. Изучали все костно-мозговые полости одного среза, что соответствовало 5–7 полям зрения микроскопа и 20–30 полям зрения камеры (в зависимости от размера среза). Площадь одного поля зрения камеры известна и составляет 364 000 мкм<sup>2</sup> (0,7 мм<sup>2</sup>). Сложив площадь фиброзной ткани во всех полях зрения камеры, получали суммарную абсолютную площадь фиброзной ткани в пределах одного среза. Аналогичным образом определяли суммарную абсолютную площадь гемопоэтической ткани. Измерение этой величины проводили в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Затем вычисляли распространенность МФ по формуле:  $S_{\text{отн.фибр.тк}} = S_{\text{фибр.тк}} / S_{\text{гемопоэт.тк}} \times 100 \%$ , где  $S_{\text{фибр.тк}}$  – суммарная абсолютная площадь фиброзной ткани,  $S_{\text{гемопоэт.тк}}$  – суммарная абсолютная площадь гемопоэтической ткани.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дебют хронической фазы ХМЛ, а также потеря гематологического ответа характеризуются наибольшей распространенностью как выраженного, так и начального МФ по сравнению с аналогичным показателем в дебюте, прогрессии и рецидиве ММ и ХЛЛ (табл. 1, 2). При этом распространенность выраженного МФ в дебюте хронической фазы ХМЛ и при потере гематологического ответа достоверно больше, чем распространенность начального МФ. Дебюты ММ и ХЛЛ характеризуются большей распространенностью начального МФ по сравнению с распространенностью выраженного МФ. В прогрессии и рецидиве ХЛЛ распространенность начального МФ превысила распространенность выраженного МФ.

Таблица 1

Распространенность миелофиброза в дебюте хронического миелолейкоза, множественной миеломы и хронического лимфолейкоза

| Фаза                                    | Распространенность начального МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) | Распространенность выраженного МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1. Дебют хронической фазы ХМЛ, $n = 28$ | 17,7±22,9                                              | 30,7±32,6*                                              |
| 2. Дебют ММ, $n = 21$                   | 15,7±26,8                                              | 9,3±10,2*                                               |
| 3. Дебют ХЛЛ, $n = 80$                  | 13,67±20,22                                            | 6,64±13,7*                                              |
| $p$                                     | $p_{1,2} = 0,049$<br>$p_{1,3} = 0,041$                 | $p_{1,2} = 0,006$<br>$p_{1,3} = 0,009$                  |

Таблица 2

Распространенность миелофиброза у пациентов с потерей гематологического ответа при хроническом миелолейкозе, а также в прогрессии и рецидиве хронического лимфолейкоза и множественной миеломы

| Фаза                                                 | Распространенность начального МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) | Распространенность выраженного МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1. Потеря гематологического ответа при ХМЛ, $n = 15$ | 20,5±24,30                                             | 42,6±44,90*                                             |
| 2. Прогрессия и рецидив ММ, $n = 7$                  | 10,17±16,18                                            | 14,17±20,43                                             |
| 3. Прогрессия и рецидив ХЛЛ, $n = 52$                | 19,2±21,50                                             | 15,4±17,70*                                             |
| $p$                                                  | $p_{1,2} = 0,026$<br>$p_{1,3} = 0,022$                 | $p_{1,2} = 0,018$<br>$p_{1,3} = 0,022$                  |

Таблица 3

Распространенность миелофиброза у пациентов, ответивших на химиотерапию при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе

| Фаза                                       | Распространенность начального МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) | Распространенность выраженного МФ, % ( $M \pm \sigma$ ) |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1. Ответ на химиотерапию при ХМЛ, $n = 19$ | 3,5±8,6                                                | 20,1±33,6*                                              |
| 2. Ответ на химиотерапию при ММ, $n = 14$  | 30,20±33,27                                            | 2,85±5,14*                                              |
| 3. Ответ на химиотерапию при ХЛЛ, $n = 52$ | 12,4±13,1                                              | 5,5±7,2*                                                |
| $p$                                        | $p_{1,2} = 0,004$<br>$p_{1,3} = 0,019$                 | $p_{1,2} = 0,018$<br>$p_{1,3} = 0,022$                  |

Ответ на химиотерапию характеризовался наибольшей распространенностью начального МФ при ММ по сравнению с ХМЛ и ХЛЛ и наибольшей распространенностью выраженного МФ при ХМЛ по сравнению с ММ и ХЛЛ (табл. 3).

У пациентов с ХМЛ, ММ и ХЛЛ обнаружена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и распространенностью начального МФ ( $p = 0,009$ ,  $r = 0,873$ ;  $p = 0,014$ ,  $r = 0,605$  и  $p = 0,038$ ,  $r = 0,559$  соответственно), а также продолжительностью заболевания и распространенностью выраженного МФ ( $p = 0,015$ ,  $r = 0,702$ ;

$p = 0,001$ ,  $r = 0,562$  и  $p = 0,007$ ,  $r = 0,804$  соответственно).

Ответ на химиотерапию у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ характеризуется уменьшением распространенности как начального, так и выраженного МФ ( $p < 0,05$ ). При ММ распространенность выраженного МФ сократилась ( $p = 0,037$ ), а распространенность начального МФ возросла ( $p = 0,022$ ).

Таким образом, распространенность начального и выраженного МФ у пациентов в дебюте и при потере гематологического ответа ХМЛ больше, чем у пациентов в дебюте, прогрессии

и рецидиве ММ и ХЛЛ. По-видимому, эти различия объясняются особенностями патогенеза заболеваний. При ХМЛ, как при ММ и ХЛЛ, основными факторами фиброгенеза являются опухолевый клон, костно-мозговое микроокружение и цитокины. Наряду с этими факторами патогенетически важным звеном в развитии МФ при ХМЛ служит мегакариоцитарная линия, а именно дисплазия мегакариоцитов, повышенное число мегакариоцитов, а также их предшественников [14, 16]. ХМЛ характеризуется наибольшей распространенностью начального и выраженного МФ при потере гематологического ответа, при этом распространенность выраженного МФ больше, чем начального. В дебюте ММ отмечается наибольшая распространенность начального МФ, в рецидиве ММ – наибольшая распространенность выраженного МФ. Вероятно, это объясняется тем, что по мере течения заболевания увеличивается время персистенции опухолевых клеток, непосредственно участвующих в накоплении фиброзных волокон, возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, обладающих фиброгенным действием [11].

Ответ на химиотерапию при ХМЛ и ХЛЛ характеризуется уменьшением распространенности МФ, что, по всей видимости, связано с редукцией опухолевого клона. Регрессия МФ, показанная в нашей работе, является частным проявлением системной реакции организма, а именно обратным развитием фиброзной ткани, наблюдающейся при элиминации этиологического агента. Так, в исследовании Д.Л. Непомнящих и др. [7] продемонстрировано, что эрадикация вирусов гепатитов В и С приводит к резорбции гепатоцитами коллагеновых фибрилл. Разнонаправленные изменения распространенности начального и выраженного МФ у пациентов с ММ требуют дальнейшего изучения и, вероятно, связаны с эволюцией костномозгового микроокружения в результате лечения и изменением баланса цитокинов [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наибольшая распространенность начального и выраженного МФ наблюдается у пациентов с ХМЛ по сравнению ММ и ХЛЛ. У пациентов с ХМЛ, ММ и ХЛЛ обнаружена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и распространенностью начального и выраженного МФ. Ответ на химиотерапию у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ характеризуется уменьшением распространенности как начального, так и выраженного МФ. При ММ распространенность выраженного МФ сокращается, а распространенность начального МФ возрастает.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза // Вестн. гематологии. 2013. 9. (3). 4–43.
2. Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Марченко А.А., Домникова Н.П. Клинико-патоморфологическое исследование миелофиброза при хроническом миелолейкозе // Сиб. онкол. журн. 2015. (6). 39–45.
3. Домникова Н.П., Долгих Т.Ю., Дьячкова Ю.А. и др. Исследование клинической и лабораторной значимости миелофиброза при множественной миеломе // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (6). 76–81.
4. Дьячкова Ю.А., Долгих Т.Ю., Домникова Н.П. Клинико-патоморфологическое исследование миелофиброза при множественной миеломе // Сиб. онкол. журн. 2014. (3). 34–38.
5. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. проф. М.А. Волковой (2-е изд.). М., 2007. 1120 с.
6. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2014. 1. (Приложение 3). 43 с.
7. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. М., 2006. 368 с.
8. Пат. 2552928 РФ. Способ автоматизированной морфометрической диагностики миелофиброза. Оpubл. 14.05.2015.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М., 2013. 104 с.
10. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood. 2008. 111, Issue 12. 5446–5456.
11. Hasselbalch H.C. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? // Leukemia Research. 2013. 37, Issue 2. 214–220.
12. Ribatti D. Angiogenesis in Multiple Myeloma // Angiogenesis and Anti-Angiogenesis in Hematological Malignancies. 2014. 7–33.
13. Tadmor T., Shvidel L., Aviv A. et al. Significance of bone marrow reticulin fibrosis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: a study of 176 patients with prognostic implications // Cancer. 2013. 119. (10). 1853–1859.
14. Thiele J., Kvasnicka H.M., Beelen D.W. et al. Megakaryopoiesis and myelofibrosis in chronic myeloid leukemia after allogenic bone marrow transplantation:

- an immunohistochemical study of 127 patients // *Mod. Pathol.* 2001. 14(2). 129–138.
15. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // *Haematologica*. 2005. 90. P. 1128–1132.
16. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. 4. 583.

## **PREVALENCE OF MYELOFIBROSIS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA, MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN DIFFERENT PHASES OF DISEASES**

**Natalya Petrovna DOMNIKOVA, Tatyana Yurevna DOLGIKH**

*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

*State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130*

---

A pathomorphological study of bone marrow trephine biopsy of 129 patients with CML, CLL and MM in dynamics of chemotherapy was performed, the average age of the patients was  $59.4 \pm 2.3$  years. The prevalence of initial and expressed myelofibrosis in the patients with chronic myeloid leukemia is higher than that in the patients with the initial presentation and progression of multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. A direct correlation between the duration of disease and the prevalence of initial and expressed myelofibrosis in the patients with chronic myeloid leukemia, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia was found. Response to chemotherapy in patients with chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia is characterized by a decrease in the prevalence of both initial and expressed myelofibrosis.

---

**Key words:** prevalence of myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, bone marrow trephine biopsy, chemotherapy.

**Domnikova N.P.** – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular and immunomorphological bases of hematology, head of hematology department with block aseptic chambers, e-mail: pathol@inbox.ru

**Dolgikh T.Yu.** – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of molecular and immunomorphological bases of hematology, hematologist of hematology department with block aseptic chambers, e-mail: pathol@inbox.ru



## ИНФОРМАТИВНОСТЬ АНТРОПОМЕТРИИ, БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Екатерина Эдуардовна АБРАМОВА<sup>1</sup>, Инна Евгеньевна КОРОЛЕВА<sup>2</sup>,  
Никита Львович ТОВ<sup>1</sup>, Елена Анатольевна МОВЧАН<sup>1</sup>,  
Федор Владимирович ЖУРАВКОВ<sup>2</sup>, Яна Леонидовна МАНАКОВА<sup>2</sup>,  
Лариса Алексеевна ФЕДОТОВА<sup>3</sup>, Лидия Дмитриевна СИДОРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>3</sup> ООО «Нефролайн-Новосибирск»  
630087, а/я 166, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 143/1

Цель исследования – изучить информативность антропометрии, биоимпедансометрии и компьютерной томографии (КТ) в оценке распределения висцеральной и подкожной жировой ткани у больных на программном гемодиализе. **Материал и методы.** Обследовано 77 пациентов, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), определяли индекс ОТ/ОБ, выполняли интегральную многочастотную биоимпедансометрию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) брюшной полости. **Результаты.** В целом по группе значение антропометрических показателей, таких как ИМТ и ОТ, а также результатов биоимпедансометрии для оценки распределения абдоминальной жировой ткани сопоставимо с результатами КТ. Индекс ОТ/ОБ у этой категории больных не позволяет судить об объеме висцеральной жировой клетчатки. У женщин ИМТ тесно связан с объемом как висцеральной, так и подкожной жировой ткани, ОТ и жировая масса по данным биоимпедансометрии коррелирует только с объемом висцерального жира. Антропометрические показатели и данные биоимпедансометрии у мужчин не отражают количество висцерального жира. **Заключение.** У пациентов на программном гемодиализе следует учитывать влияние пола на распределение абдоминальной жировой ткани.

**Ключевые слова:** гемодиализ, антропометрические показатели, висцеральная жировая ткань, подкожная жировая ткань, биоимпедансометрия.

Абдоминальное ожирение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и связано с избыточным накоплением висцеральной (ВЖ) и подкожной (ПЖ) жировой ткани. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии в 2007–2011 гг. на долю кардиоваскулярной патологии приходилось 49,4 % всех

летальных исходов у диализных больных [1]. В то же время для этой категории больных характерна обратная эпидемиология, или парадокс ожирения: пациенты с избыточной массой тела или ожирением имеют более высокую выживаемость по сравнению с больными, имеющими нормальную массу тела или ее дефицит [11, 14, 17]. Особенности распределения ВЖ и ПЖ у

*Абрамова Е.Э.* – к.м.н, ассистент кафедры внутренних болезней лечебного факультета, e-mail: bve52@mail.ru

*Королева И.Е.* – врач-трансфузиолог, e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

*Тов Н.Л.* – д.м.н, проф., зав. кафедрой внутренних болезней лечебного факультета, e-mail: nikita.tov@gmail.ru

*Мовчан Е.А.* – д.м.н, проф. кафедры внутренних болезней лечебного факультета, e-mail: emovchan@gmail.ru

*Журавков Ф.В.* – врач-рентгенолог, e-mail: 4ernoknij@mail.ru

*Манакowa Я.Л.* – к.м.н, e-mail: Ymanakova@mail.ru

*Федотова Л.А.* – зав. отделением, e-mail: larisa.fedotova@nephroline.ru

*Сидорова Л.Д.* – академик РАН

больных на программном гемодиализе изучены недостаточно.

Для оценки особенностей распределения ВЖ и ПЖ у больных на программном гемодиализе используются антропометрические методы, калиперометрия, биоимпедансометрия, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Антропометрические методы являются общедоступными, но недостаточно информативными для оценки состава тела. Биоимпедансометрия позволяет определить соотношение различных компонентов состава тела: общую жировую и тощую массу тела, массу скелетных мышц, а также общее содержание воды в организме, кроме того, данное исследование характеризуется неинвазивностью и высокой точностью получаемых результатов [4, 5]. Особенности распределения ВЖ и ПЖ при абдоминальном ожирении определяют с помощью КТ и МРТ. Однако в широкой клинической практике использование этих методов ограничено, так как для их выполнения требуются дорогостоящая аппаратура и специально подготовленный персонал, а проведение компьютерной томографии связано с лучевой нагрузкой на пациента.

Целью нашего исследования являлось сравнение информативности антропометрии, биоимпедансометрии, компьютерной томографии в оценке распределения ВЖ и ПЖ у больных на программном гемодиализе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 пациентов, 48 мужчин и 29 женщин в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст  $48,1 \pm 1,3$  года), получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом

в отделении нефрологии и гемодиализа Государственной Новосибирской областной клинической больницы и центре амбулаторного гемодиализа ООО «Нефролайн» г. Новосибирск. Продолжительность заместительной почечной терапии на момент обследования составляла от 6 до 298 ( $83,86 \pm 6,06$ ) месяцев. Всем пациентам проводился бикарбонатный гемодиализ на аппаратах фирмы «Fresenius Medical Care» (Германия) с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью  $1,0\text{--}2,1$  м<sup>2</sup>. Сеансы диализа проводились 3 раза в неделю по 4 ч. Программный гемодиализ был адекватным, целевой фактический Kt/V составлял  $\geq 1,2$ .

Учитывая гендерные особенности распределения абдоминального жира в организме, обследованные пациенты были разделены по половому признаку. Группы не отличались по возрасту и продолжительности диализа. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). В соответствии с классификацией ВОЗ (2004 г.) 61 % больных имели нормальную массу тела (ИМТ  $18,5\text{--}24,9$ ), 27,3 % – избыточную (ИМТ  $25\text{--}29,9$ ) и у 11,7 % было выявлено ожирение (ИМТ  $\geq 30$ ). Окружность талии (ОТ) измеряли на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и вершиной гребня подвздошной кости по передней подмышечной линии. В соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2010 г.) в качестве критерия абдоминального ожирения для женщин рассматривалась  $ОТ \geq 80$  см, для мужчин  $\geq 94$  см [6]. Критерии абдоминального ожирения по результатам из-

**Таблица 1**

*Клиническая характеристика пациентов на гемодиализе*

| Причина                                                          | В целом по группе,<br><i>n</i> = 77 | Мужчины,<br><i>n</i> = 48 | Женщины,<br><i>n</i> = 29 |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Хронический гломерулонефрит, <i>n</i> /%                         | 37/51,9                             | 26/54,2                   | 11/37,9                   |
| Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, <i>n</i> /%   | 10/15,6                             | 3/6,3                     | 7/24,2                    |
| Диабетический нефросклероз, <i>n</i> /%                          | 8/9,1                               | 4/8,3                     | 4/13,8                    |
| Врожденные и наследственные заболевания почек, <i>n</i> /%       | 7/6,5                               | 5/10,4                    | 2/6,9                     |
| Поражение почек вследствие артериальной гипертензии, <i>n</i> /% | 7/6,5                               | 6/12,5                    | 1/3,4                     |
| Другие причины, <i>n</i> /%                                      | 8/10,4                              | 4/8,3                     | 4/13,8                    |
| Возраст, лет, Ме (25 %; 75 %)                                    | 53,5 (43,4; 59,7)                   | 53,0 (40,8; 58,8)         | 54,0 (46,0; 60,6)         |
| Продолжительность диализа, мес., Ме (25 %; 75 %)                 | 74,2 (20; 126,1)                    | 62,0 (17,5; 130,5)        | 86,5 (22,3; 121,7)        |

мерения ОТ выявлены у 44,1 % обследованных пациентов. Окружность бедер (ОБ) измеряли во-круг самой широкой части ягодиц. Рассчитывали индекс ОТ/ОБ: при соотношении ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 0,90 у мужчин тип распределения жира считали андроидным, при меньших значениях – гиноидным [3]. Андроидный тип распределения жировой ткани имели 68,8 %, гиноидный – 31,2 %.

Для определения общей жировой массы тела выполняли интегральную многочастотную (5–1000 Гц) биоимпедансометрию с помощью прибора Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care) с использованием одноразовых электродов. Распределение абдоминального жира оценивали с помощью МСКТ брюшной полости на уровне IV–V поясничных позвонков. Исследования проводили на 16-срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16 (Германия) по low-dose protocol с низкодозовой усредненной лучевой нагрузкой 0,06 мЗв. Расчет объема жировой ткани на полученных изображениях выполнялся полуавтоматически в лицензированном специальном программном пакете Volume, входящем в стандартное оснащение томографа.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ SPSS 12.0. Для определения характера распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Применялись стандартные методы описательной

статистики: в случае нормального распределения признаков рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, при отличном от нормального распределении определяли медиану и интерквартильную широту (25; 75 процентиля). Значимость различий между группами для качественных признаков оценивалась по критерию  $\chi^2$ . Достоверность различий количественных признаков определяли с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического теста Манна–Уитни при распределении признаков, отличном от нормального. Исследование корреляционных связей проводилось по ранговому методу Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Женщины по сравнению с мужчинами имели более высокие показатели ИМТ, однако эти различия были статистически не достоверными (табл. 2). При этом критерии абдоминального ожирения по результатам измерения ОТ достоверно чаще выявлялись у женщин. По результатам КТ у женщин объем ВЖ и ПЖ был достоверно больше, чем у мужчин. Общая жировая масса по данным биоимпедансометрии у женщин была достоверно выше, чем у мужчин.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлено, что у больных, находящихся на программном гемодиализе, ИМТ и ОТ

Таблица 2

Антропометрические показатели, результаты биоимпедансометрии и КТ у больных на гемодиализе

| Показатель                                                  | В целом по группе,<br>$n = 77$ | Мужчины,<br>$n = 48$ | Женщины,<br>$n = 29$ | $p$    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (25 %; 75 %)                    | 24,1 (21,4; 2)                 | 24,2 (21,1; 26,7)    | 24,7 (22,2; 29,7)    | 0,101  |
| 18,5 – 24,9, $n/\%$                                         | 47/61                          | 29/54,2              | 18/55,2              | 0,880  |
| 25,0 – 29,9, $n/\%$                                         | 21/27,3                        | 15/37,5              | 6/27,6               | 0,691  |
| 30 и более, $n/\%$                                          | 9/11,7                         | 4/8,3                | 5/17,2               | 0,497  |
| ОТ, см, Ме (25 %; 75 %)                                     | 93 (90; 101)                   | 86 (80; 94)          | 90 (85; 95,5)        | 0,192  |
| ОТ $\geq 94$ см, $n/\%$                                     | 34/44,1                        | 11/22,9              | 23/79,3              | 0,007  |
| ОТ $\geq 80$ см, $n/\%$                                     |                                |                      |                      |        |
| ОТ / ОБ, Ме (25 %; 75 %)                                    | 0,92 (0,87; 0,96)              | 0,9 (0,87; 0,96)     | 0,9 (0,89; 0,95)     | 0,548  |
| Мужчины ОТ/ОБ $\geq 0,9$ , $n/\%$                           | 53/68,8                        | 29/60,4              | 24/82,7              | 0,492  |
| Женщины ОТ/ОБ $\geq 0,85$ , $n/\%$                          |                                |                      |                      |        |
| Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %               | 32,5 (16,3; 48,3)              | 36,5 (18,3; 54,8)    | 27,5 (13,7; 41,3)    | 0,0001 |
| Объем ВЖ* по данным МСКТ, мм <sup>3</sup> , Ме (25 %; 75 %) | 294 (202; 432)                 | 274,0 (166,5; 362,6) | 296,0 (225,5; 491,0) | 0,014  |
| Объем ПЖ* по данным МСКТ, мм <sup>3</sup> , Ме (25 %; 75 %) | 327 (206; 472)                 | 248,5 (174,0; 367,0) | 477,0 (381,5; 560,5) | 0,0001 |

Примечание.  $p$  – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами.

были связаны с объемом ВЖ и ПЖ ткани в абдоминальной области. Однако ИМТ по сравнению с ОТ имел более сильную корреляционную связь с ВЖ ( $r = 0,421$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,389$ ,  $p = 0,0001$ ) и ПЖ ( $r = 0,261$ ,  $p = 0,022$  и  $r = 0,263$ ,  $p = 0,021$ ). Индекс ОТ/ОБ показал слабую положительную корреляционную связь с объемом подкожной жировой клетчатки ( $r = 0,239$ ,  $p = 0,036$ ). Жировая масса по данным биоимпедансометрии имела положительные умеренной силы корреляционные связи с ИМТ ( $r = 0,552$ ,  $p = 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,463$ ,  $p = 0,0001$ ) и ОБ ( $r = 0,418$ ,  $p = 0,0001$ ), а также объемом ВЖ ( $r = 0,389$ ,  $p = 0,001$ ) и ПЖ ( $r = 0,359$ ,  $p = 0,0001$ ).

При корреляционном анализе по Спирмену как у мужчин, так и у женщин обнаружены различной силы положительные корреляционные связи между антропометрическими показателями. У женщин антропометрические показатели были тесно связаны с объемом ВЖ. Выявлены умеренной силы положительные корреляционные связи объема ВЖ с ИМТ ( $r = 0,651$ ,  $p = 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,449$ ,  $p = 0,015$ ) и ОБ ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,048$ ). Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у женщин также положительно коррелировали с объемом ВЖ ( $r = 0,539$ ,  $p = 0,003$ ), что свидетельствует о преимущественном накоплении ВЖ и ПЖ в брюшной полости. Кроме того, выявлена умеренной силы положительная корреляционная связь ИМТ с объемом ПЖ ( $r = 0,440$ ,  $p = 0,017$ ).

У мужчин статистически значимой корреляции между антропометрическими показателями и объемом ВЖ и ПЖ не найдено. Вместе с тем в этой группе отмечается умеренной силы положительная корреляционная связь между объемом ВЖ и ПЖ ( $r = 0,483$ ,  $p = 0,001$ ), что может свидетельствовать о пропорциональном распределении абдоминальной жировой клетчатки у мужчин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ИМТ является простым и надежным маркером для определения дефицита, нормальной, избыточной массы тела и ожирения [9]. Однако ИМТ не позволяет точно оценить состав тела, так как не дает представления о различии между жировой и мышечной массой. Таким образом, определение ИМТ не позволяет выявить саркопеническое ожирение, характеризующееся уменьшением мышечной массы и накоплением жира вокруг внутренних органов брюшной полости. Саркопеническое ожирение распространено среди больных с терминальной почечной недостаточностью и ассоциировано с развитием метаболических нарушений, атеросклерозом и

более высокой смертностью. Однако наше исследование показало тесную связь ИМТ с объемом ВЖ и ПЖ.

В исследованиях, проведенных в различных популяционных группах, не доказано, что ИМТ от 25 до 35 без учета ОТ, соотношения жировой и мышечной ткани, а также этнических особенностей конституции и метаболических изменений является фактором риска более высокой смертности [8].

Для определения висцерального ожирения используют такие общедоступные и информативные антропометрические показатели, как ОТ и ОТ/ОБ. Они позволяют определить особенности распределения жира в организме и тесно связаны с заболеваемостью и смертностью [13]. Абдоминальное ожирение, определяемое на основании ОТ и ОТ/ОБ, является одним из критериев диагностики метаболического синдрома, так как именно ВЖ является его ключевым компонентом [15].

Проведенные исследования показали, что существует корреляционная связь между объемом и площадью ВЖ и ОТ [7]. По мнению некоторых авторов, у женщин индекс ОТ/ОБ является плохим предиктором в определении количества ВЖ в абдоминальной области и его использования следует избегать [18]. ОТ и соотношение ОТ/ОБ по сравнению с ИМТ являются лучшими предикторами высокого риска смерти пациентов на гемодиализе, а ОТ служит надежным критерием количества ВЖ у больных хронической болезнью почек [21].

Наше исследование выявило корреляционную связь ОТ с объемом ВЖ только у женщин, получающих лечение программным гемодиализом. У исследуемых пациентов (как у мужчин, так и у женщин) зависимости между объемом ВЖ и индексом ОТ/ОБ не обнаружено. По данным И.И. Дедова и соавт. [2], у мужчин и женщин с избыточной массой тела и ожирением площадь ВЖ в большей степени коррелирует с индексом ОТ/ОБ, чем с ОТ. Увеличение площади ВЖ у больных на гемодиализе встречается чаще, чем высокий ИМТ [20]. У этой категории пациентов по сравнению со сходными по возрасту лицами контрольной группы площадь ВЖ значительно больше, чем подкожного [16]. С.М. Velludo et al. [19], наблюдая в течение 12 месяцев 87 пациентов с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, продемонстрировали, что ОТ плохо коррелирует с изменениями ВЖ. Авторы делают вывод о необходимости осторожного использования ОТ как маркера для определения ВЖ у этой категории больных. Выявлены гендерные различия в



распределении жировой ткани в абдоминальной области, при отсутствии различий по ОТ и площадью ПЖ у женщин отмечена более высокая площадь ПЖ и, соответственно, более низкое соотношение площадей ВЖ и ПЖ [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что у больных на гемодиализе значение антропометрических показателей, таких как ИМТ и ОТ, а также результаты биоимпедансометрии для оценки распределения абдоминальной жировой ткани сопоставимы с результатами КТ. Индекс ОТ/ОБ у этой категории больных не позволяет судить об объеме висцеральной жировой клетчатки. У женщин ИМТ тесно связан с объемом как ВЖ, так и ПЖ; ОТ и жировая масса по данным биоимпедансометрии коррелируют только с объемом ВЖ. Антропометрические показатели и данные биоимпедансометрии у мужчин не отражают количество ВЖ.

В ходе исследования выявлены гендерные особенности распределения абдоминальной жировой ткани у больных на программном гемодиализе. У женщин происходит преимущественное накопление висцеральной жировой ткани, в то время как для мужчин характерно пропорциональное распределение подкожной и висцеральной жировой клетчатки в абдоминальной области.

Таким образом, у пациентов на программном гемодиализе следует учитывать влияние пола на распределение абдоминальной жировой ткани.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи благодарят за помощь в статистической обработке материалов исследования сотрудника вычислительного центра НИИ терапии и профилактической медицины Щербакову Лилию Валерьевну.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2001 гг. // Нефрология и диализ. 2014. 16. (1). 11–127.
2. Дедов И.И., Бутрова С.А., Воронцов А.В., Плохая А.А. Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертензии. // Ожирение и метаболизм. 2004. 1. 26–29.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. М.: Медицина, 2000. 632 с.

4. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 248 с.
5. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
6. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр // Практик. медицина. 2010. 5(44). 81–101.
7. Романцева Т.И., Полубояринова И.В., Роик О.В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином // Ожирение и метаболизм. 2012. 4. 39–43.
8. Самородская И.В. Необходимы ли новые подходы к оценке ожирения? // Клиническая медицина. 2015. 1. 29–34.
9. Шутков Е.В. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2008. 10. (3-4). 199–207.
10. Яковенко А.А., Асанина Ю.Ю., Бурмакова Е.В., Бовкун И.В., Румянцев А.Ш., Кучер А.Г. Применение калиперометрии и биоимпедансометрии для оценки недостаточности питания больных, получающих программный гемодиализ // Нефрология. 2007. 11. (4). 55–58.
11. Badve S.V., Paul S.K., Klein K. et al. The association between body mass index and mortality in incident dialysis patients. PLoS ONE. 2014. 16. 9. (12). e114897.
12. Fleischmann E., Teal N., Dudley J., May W., Bower J.D., Salahudeen A.K. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients // Kidney Int. 1999. 55. 1560–1567.
13. Huxley R., Mendis S., Zheleznyakov E. et al. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature // Eur. J. Clin. Nutr. 2010. 64(1). 16–22.
14. Kalantar-Zadeh K., Abbot K., Salahudeen K. et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients // Am. J. Clin. Nutr. 2005. 81 (3). 543–554.
15. Ness-Abramof R., Apovian C.M. Waist circumference measurement in clinical practice // Nutr. Clin. Pract. 2008. 23(4). 397–404.
16. Odumaki M., Furuya R., Ohkawa S. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. 14(10). 2427–2432.
17. Port F.K., Ashby V.B., Dhingra R.K. et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. 13. 1061–1066.
18. Rankinen T., Kim S.Y., Perusse L. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis // Int. J. Obesity. 1999. 23. 801–809.

19. Velludo C.M., Kamimura M.A., Sanches F.M. *et al.* Prospective evaluation of waist circumference and visceral adipose tissue in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* 2010. 31. (2). 104–109.
20. Yurugi T., Morimoto S., Orimoto T. *et al.* Accumulation of visceral fat in maintenance hemodialysis patients // *Clin. Exp. Nephrol.* 2012. 16. (1). 156–163.
21. Zoccali C., Torino C., Tripepi G., Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012. 21. (6). 641–646.

## ANTHROPOMETRY DESCRIPTIVENESS, BIOIMPEDANSOMETRY AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATION OF DISTRIBUTION FEATURES OF VISCERAL AND SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Yekaterina Eduardovna ABRAMOVA<sup>1</sup>, Inna Yevgen'evna KOROLEVA<sup>2</sup>,  
Nikita L'vovich TOV<sup>1</sup>, Yelena Anatol'evna MOVCHAN<sup>1</sup>,  
Fedor Vladimirovich Zhuravkov<sup>2</sup>, Yana Leonidovna MANAKOVA<sup>2</sup>,  
Larisa Alekseevna FEDOTOVA<sup>3</sup>, Lidiya Dmitriyevna SIDOROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

<sup>3</sup> LLC Nefrolain-Novosibirsk  
630087, а/я 166, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 143/1

**Goal of research.** To survey the comparative informativity of anthropometry, bioimpedansometry and computerized tomography in evaluation of program hemodialysis patients' visceral and subcutaneous fat tissues distribution.

**Data and methods.** 77 patients under program hemodialysis substitutive renal therapy were examined. All patients were subject to body mass index (BMI) calculation, waist and hip circumference measurement, waist-to-hip-ratio determination, integral multi-frequency bioimpedansometry, abdominal multi-spiral computed tomography (multi-spiral CT) performance. **Results.** The anthropometric measures values, such as BMI and waist circumference, as well as the bioimpedansometry results used for fat tissues distribution evaluation are commensured with the result of CT totally for the group. Women BMI is closely related to visceral as well as subcutaneous fat tissues volume, according to the data from bioimpedansometry waist circumference and fat mass is correlated only to visceral fat volume. Anthropometric measures and bioimpedansometry data of men do not reflect visceral fat volume. **CONCLUSION.** The gender effect in distribution of abdominal fat tissue shall be considered for program hemodialysis patients.

**Key words:** hemodialysis, anthropometric indices, visceral adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, bioimpedance.

*Abramova Ye.E.* – candidate of medical sciences, assistant professor of department internal medicine faculty or therapeutics, e-mail: bve52@mail.ru

*Koroleva I.Ye.* – doctor of transfuziologist GBUZ NSO GNOKB, e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

*Tov N.L.* – doctor of medical sciences, professor, head of department internal medicine faculty or therapeutics, e-mail: nikita.tov@gmail.ru

*Movchan Ye.A.* – doctor of medical sciences, professor of department internal medicine faculty or therapeutics, e-mail: emovchan@gmail.ru

*Zhuravkov F.V.* – doctor of roentgenologist, e-mail: 4ernoknij@mail.ru

*Manakova Ya.L.* – candidate of medical sciences, e-mail: Ymanakova@mail.ru

*Fedotova L.A.* – head of department, e-mail: larisa.fedotova@nephroline.ru

*Sidorova L.D.* – academician of RAS

## НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Елена Анатольевна МОВЧАН<sup>1</sup>, Наталья Николаевна ПИКАЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 25  
630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, 1а

Нутритивный статус и связанное со здоровьем качество жизни изучены у 86 реципиентов почечного трансплантата. Проведен анализ индекса массы тела, уровня альбумина, гемоглобина крови и показателей связанного со здоровьем качества жизни по опроснику SF-36. В статье обсуждается влияние особенностей пищевого статуса на качество жизни пациентов после пересадки почки.

**Ключевые слова:** пересадка почки, реципиенты почечного трансплантата, нутритивный статус, индекс массы тела, альбумин крови, посттрансплантационная анемия, качество жизни.

Одной из важных проблем лечения реципиентов почечного трансплантата (РПТ) является проблема нутритивного (пищевого) статуса. С одной стороны, установлено, что от 10 до 40 % РПТ страдают ожирением, которое сказывается на частоте развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и является фактором, определяющим выживаемость пациентов и трансплантата [1]. С другой стороны, у 15–23 % РПТ встречаются дефицит питания и синдром хронического воспаления, которые служат предикторами ИБС, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и смертности от других причин [7]. Снижение индекса массы тела (ИМТ), гипоальбуминемия, анемия входят в число основных клинико-лабораторных показателей, отражающих дефицит питания и синдром хронического воспаления у РПТ [3].

В последние годы наряду с объективной оценкой состояния здоровья оценка связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) становится все более актуальной. Традиционное медицинское заключение, сделанное врачом, и субъективная характеристика КЖ, данная больным, составляют полную картину состояния здоровья пациента, что позволяет сформировать комплексные программы реабилитации для достижения максимально длительной и качественной жизни РПТ [5].

Цель исследования – изучить влияние параметров нутритивного статуса РПТ на показатели качества жизни, связанного со здоровьем.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу из 86 РПТ, сформированную по принципу случайной выборки, вошли 50 мужчин (58,1 %) и 36 женщин (41,9 %). Средний возраст пациентов –  $39,3 \pm 10,7$  года. Коморбидность по E.A. Charlson составила  $1,7 \pm 0,9$  балла и включала 12 случаев ИБС, стенокардию напряжения I–II функциональных классов (из них инфаркт миокарда в анамнезе у 6 больных), 9 случаев хронической обструктивной болезни легких и 9 случаев язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. У 79 больных (91,8 %) диагностирована хроническая сердечная недостаточность I и II ФК по NYHA. В трех случаях констатировано повышение креатинина крови более  $265,2 \text{ мкмоль/л}$ .

Всем пациентам рассчитывался ИМТ по формуле Кетле. В соответствии с классификацией ВОЗ (1997), ИМТ  $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$  рассматривали как нормальную массу тела,  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$  – как пониженную,  $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$  – как повышенную,  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  – как ожирение. По общепринятым стандартизованным методикам определялось содержание гемоглобина (г/л), альбумина плазмы крови

Мовчан Е.А. – д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней, e-mail: eamovchan@gmail.com

Пикалова Н.Н. – к.м.н., врач, e-mail: picnata@mail.ru

(г/л). Анемией считалось снижение концентрации гемоглобина  $< 130$  г/л для мужчин и  $< 120$  г/л для женщин, эритроцитозом – повышение содержания гемоглобина более 170 г/л (KDIGO, 2009). Согласно рекомендациям Европейского общества по питанию (2007 г.), за нормоальбуминемию принимался уровень альбумина крови  $\geq 40$  г/л.

Для оценки КЖ, связанного со здоровьем, использована русскоязычная версия опросника SF-36. 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, т.е. способность выдерживать физические нагрузки (ФФ); ролевое физическое функционирование, отражающее влияние физического состояния на повседневную деятельность (РФФ); интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность (Б); общее состояние здоровья (ОЗ); общая активность, энергичность (витальность) (Э); социальное функционирование (СФ); ролевое эмоциональное функционирование, характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (РЭФ); психическое здоровье (ПЗ) [10]. Рассчитывались также два интегральных показателя КЖ: физический компонент здоровья (ФКЗ) на основе первых четырех шкал, и психический компонент здоровья (ПКЗ), интегрирующий оценки четырех шкал психического здоровья.

При проведении статистической обработки результатов с учетом нормального распределения рассчитывалось среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Исследование корреляционных связей проводилось по ранговому методу Спирмена ( $r_s$ ). Для определения факторов, влияющих на показатели КЖ, проводился пошаговый множественный регрессионный анализ с определением нестандартизованного коэффициента  $B$  и коэффициента детерминации  $R^2$ . Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка величины ИМТ показала, что нормальные показатели питания имелись у 43 РПТ (50 %). Нарушение нутриционного статуса в виде недостаточности питания наблюдалось у пяти человек (5,8 %), в 23 случаях диагностировано повышенное питание (26,2 %) и у 15 больных – ожирение (17,5 %). Особенности в оценках КЖ среди пациентов с различными показателями ИМТ представлены в табл. 1. Качество жизни РПТ с дефицитом массы тела и нормальной массой тела было сопоставимо. РПТ с нормальной массой тела имели значимо более высокие показатели КЖ по шкале физического функционирования, чем пациенты с ожирением, и достоверно

опережали РПТ с повышенной массой тела по шкале социального функционирования. При развитии ожирения суммарный физический компонент здоровья у РПТ существенно снижался и различия с группой пациентов с умеренно повышенной массой тела становились статистически значимыми (см. табл. 1).

Таким образом, при наличии повышенной массы тела и ожирения субъективная оценка физического компонента здоровья снижается, что может быть обусловлено объективным ограничением физической активности пациентов.

Проведенное обследование позволило диагностировать целевые показатели гемоглобина у 32 пациентов (37,2 %), пострасплантационная анемия имела у 51 больного (59,3 %), в трех случаях наблюдался эритроцитоз (3,5 %). По показателям альбуминемии РПТ распределились следующим образом: у 58 пациентов (67,4 %) уровень альбумина в крови был  $\geq 40$  г/л, в 28 случаях (32,6 %) – менее 40 г/л.

В табл. 2 суммированы данные о качестве жизни РПТ в зависимости от уровня гемоглобина и альбумина в крови. РПТ с нормальным уровнем гемоглобина имеют достоверно более высокие показатели общего здоровья и психического здоровья, чем РПТ, у которых не достигнуто целевых значений. Поскольку группа РПТ с эритроцитозом была малочисленной ( $n = 3$ ), она не включалась в сравнительный анализ. Группа РПТ с нормальным уровнем альбумина в крови имела более высокое качество жизни по большинству шкал опросника SF-36, отражающих физическое здоровье (см. табл. 2). Значимые различия с группой РПТ со сниженным уровнем альбумина в крови касались суммарного показателя физического здоровья, а также параметров по шкале энергичности. Таким образом, физическое состояние, жизненная активность РПТ безусловно зависят от уровня альбумина в крови.

Для выявления силы и направленности взаимосвязи показателей КЖ с нутритивными характеристиками РПТ выполнялся корреляционный анализ (табл. 3). Обнаружена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и такими шкалами, как физическое функционирование, боль, энергичность и социальное функционирование. Корреляционной связи между содержанием гемоглобина и показателями КЖ не выявлено. Значение альбумина плазмы крови для КЖ пациентов с пересаженной почкой подтверждается достоверной прямой корреляцией со шкалами ФФ, РФФ, Б, ФКЗ, Э и СФ (см. табл. 3). Регрессионный анализ продемонстрировал значимую роль индекса массы тела в формировании физического функционирования ( $R^2 = 0,279$ ,  $B = -0,959$ ,  $p = 0,001$ ).



Таблица 1

Показатели КЖ реципиентов почечного трансплантата в зависимости от ИМТ ( $M \pm \sigma$ )

| Группа РПТ             | Показатель шкал опросника SF-36 (баллы) |           |           |           |           |            |           |           |           |          |
|------------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                        | ФФ                                      | РФФ       | Б         | ОЗ        | Э         | СФ         | РЭФ       | ПЗ        | ФКЗ       | ПКЗ      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                                         |           |           |           |           |            |           |           |           |          |
| < 18,5 ( $n = 5$ )     | 80,0±13,2                               | 40,0±33,5 | 80,4±23,2 | 46,8±13,5 | 72,0±13,5 | 80,0±20,9  | 53,3±38,0 | 62,4±14,9 | 51,7±4,9  | 45,7±7,5 |
| 18,5–24,9 ( $n = 43$ ) | 79,0±16,2                               | 50,0±41,2 | 79,8±24,3 | 56,9±21,0 | 68,1±17,1 | 80,8±23,4  | 69,8±39,7 | 69,5±15,7 | 49,1±7,9  | 49,2±9,7 |
| 25–29,9 ( $n = 23$ )   | 73,0±21,9                               | 55,4±39,1 | 75,6±21,4 | 56,0±16,0 | 61,9±15,9 | 71,0±18,9* | 65,1±40,9 | 65,3±15,2 | 49,3±7,9  | 46,1±9,1 |
| ≥ 30,0 ( $n = 15$ )    | 62,0±23,8*                              | 41,0±38,3 | 68,8±28,1 | 56,9±14,1 | 63,0±12,4 | 75,0±15,0  | 73,3±36,1 | 67,7±10,3 | 44,0±8,4# | 50,4±7,1 |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – РПТ с нормальной массой тела, # – РПТ с повышенной массой тела.

Таблица 2

Показатели КЖ РПТ в зависимости от уровней гемоглобина и альбумина в крови ( $M \pm \sigma$ )

| Группа РПТ                                                                                                | Показатель шкал опросника SF-36 (баллы) |                         |                         |                         |                         |                        |                        |                         |                       |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                                                                           | ФФ                                      | РФФ                     | Б                       | ОЗ                      | Э                       | СФ                     | РЭФ                    | ПЗ                      | ФКЗ                   | ПКЗ                  |
| Содержание гемоглобина:<br>ниже целевых значений ( $n = 51$ )<br>в пределах целевых значений ( $n = 32$ ) | 74,2±21,2<br>76,1±15,8                  | 46,6±39,4<br>52,3±41,8  | 74,2±26,1<br>82,7±20,1  | 54,3±17,2<br>60,8±17,9* | 63,9±16,9<br>70,2±12,9  | 75,2±21,4<br>80,5±20,1 | 71,2±36,6<br>67,7±41,0 | 65,2±14,6<br>73,0±13,1* | 47,9±8,8<br>48,8±7,0  | 47,9±8,7<br>50,1±9,0 |
| Содержание альбумина:<br>< 40 ( $n = 28$ )<br>≥ 40 ( $n = 58$ )                                           | 66,3±22,9<br>78,4±17,1#                 | 34,3±24,1<br>60,8±37,2# | 65,3±24,3<br>82,3±22,2# | 54,9±14,5<br>56,7±19,8  | 59,9±15,4<br>68,6±15,6# | 72,2±22,6<br>79,5±19,8 | 68,9±39,6<br>67,8±39,0 | 65,0±13,6<br>68,9±15,0  | 42,8±7,9<br>51,1±6,6# | 48,8±7,8<br>48,2±9,7 |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – РПТ с содержанием гемоглобина ниже целевых значений, # – РПТ с содержанием альбумина менее 40 г/л.

Таблица 3

Корреляционные связи показателей КЖ с нутритивными параметрами у РПТ ( $r_s$ )

| Нутритивный параметр | Показатель шкал опросника SF-36 (баллы) |        |         |        |         |         |        |        |        |        |
|----------------------|-----------------------------------------|--------|---------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
|                      | ФФ                                      | РФФ    | Б       | ОЗ     | Э       | СФ      | РЭФ    | ПЗ     | ФКЗ    | ПКЗ    |
| ИМТ                  | –0,281*                                 | –0,020 | –0,220* | –0,026 | –0,263* | –0,251* | –0,04  | –0,122 | –0,165 | –0,070 |
| Гемоглобин           | 0,093                                   | 0,099  | 0,062   | 0,074  | 0,105   | 0,033   | –0,111 | 0,133  | 0,113  | –0,110 |
| Альбумин             | 0,223*                                  | 0,417* | 0,390*  | 0,096  | 0,336*  | 0,247*  | 0,006  | 0,117  | 0,484* | 0,045  |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) величины коэффициентов корреляции.

Значение альбуминемии было доминирующим ( $p = 0,001$ ) в оценке ролевого физического функционирования ( $R^2 = 0,257$ ,  $B = 3,792$ ), боли ( $R^2 = 0,184$ ,  $B = 2,259$ ), энергичности ( $R^2 = 0,197$ ,  $B = 1,644$ ) и ФКЗ ( $R^2 = 0,278$ ,  $B = 0,954$ ).

Как уже отмечалось, синдром нарушения питания в виде как недостаточности питания, так и повышенной массы тела и ожирения у РПТ встречается довольно часто. В группе обследованных пациентов типичными изменениями нутритивного статуса оказались повышенное питание и ожирение (44,2 % больных). Причинами увеличения массы тела могут быть прием стероидных препаратов, увеличение аппетита, малоподвижный образ жизни [6].

Исследования по изучению влияния пищевого статуса на показатели КЖ у РПТ немногочисленны. В работе А. Ujszaszi и соавт. [8] данные шкалы MIS, отражающей нутритивный статус у РПТ, имели отрицательные взаимосвязи со шкалами физического функционирования, боли, энергичности опросника SF-36. Проведенный нами анализ показал, что на КЖ реципиентов почечного трансплантата оказывает влияние статус избыточного питания. РПТ с повышенной массой тела и ожирением оценивают свое физическое состояние ниже, чем лица с нормальной массой. Повышение ИМТ отрицательно коррелировало с показателями физического (ФФ, Б) и психического (Э, СФ) компонентов здоровья. ИМТ – высокоинформативный показатель интегральной оценки нутритивного статуса – выступил в качестве независимого фактора в регрессионном анализе по шкале физического функционирования. Полученные результаты объясняются, по-видимому, влиянием повышенной массы тела на способность пациентов выдерживать физические нагрузки, ограничением физической активности, что, в свою очередь, лимитирует выполнение необходимых функций, в том числе и социальных.

Частота посттрансплантационной анемии в нашем исследовании составила 59,3 %. Ранее сообщалось о более высоком КЖ реципиентов почечного трансплантата с нормальным уровнем гемоглобина по сравнению с анемичными пациентами [2]. Результаты нашего исследования подтверждают это положение: РПТ с целевым уровнем гемоглобина оценили показатели КЖ выше по сравнению с РПТ с анемией по шкалам общего и психического здоровья. В то же время корреляции между гемоглобином и параметрами КЖ обнаружено не было.

Значение нормального уровня альбумина крови сложно переоценить. Альбумин выполняет в организме множество функций, в том числе структурную, гормональную, транспортную, энерге-

тическую. Полученные данные продемонстрировали, что у РПТ имеется достоверная прямая корреляция с большинством параметров оценки КЖ, в том числе с суммарным показателем физического здоровья, энергичностью и оценкой возможности социального функционирования. При проведении пошагового регрессионного анализа альбуминемия явилась независимым фактором, влияющим на высокую оценку КЖ по шкалам ролевого физического функционирования, боли, энергичности и физический компонент здоровья. Таким образом, энергетическая функция альбумина в полной мере проявляется при оценке физического здоровья и витальности у реципиентов почечного трансплантата. В последнее время на тесную связь между уменьшением мышечной массы, снижением физической активности, качества жизни с развитием депрессии указывают и другие авторы [4, 9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индекс массы тела, уровни гемоглобина и альбумина крови как базовые показатели нутритивного статуса играют значительную роль в субъективной оценке качества жизни реципиентами почечного трансплантата. Однако значение указанных факторов не равнозначно. Фактором, положительно влияющим на физические показатели качества жизни реципиентов почечного трансплантата, является уровень альбумина крови  $\geq 40$  г/л (по параметрам ролевого физического функционирования, боли, физического компонента здоровья, энергичности). Отрицательное воздействие на качество жизни реципиентов почечного трансплантата оказывает увеличение индекса массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (по шкале физического функционирования). Полученные данные диктуют необходимость комплексного обследования нутритивного статуса и качества жизни у пациентов после трансплантации почки с целью улучшения клинических исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зугова Е.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х. и др. Коррекция нарушений пищевого статуса у пациентов после трансплантации почки // Вестн. трансплантологии и искусственных органов 2012. 2. 43–48.
2. Bloom R.D., Bolin P., Gandra S.R. et al. Impact on health-related quality of life in kidney transplant recipients with late posttransplant anemia administered darbepoetin alfa: results from the STRATA study // Transplant. Proc. 2011. 43 (5). 1593–1600.
3. Djukanović L., Lezaic V., Blagojević R. et al. Comorbidity and kidney graft failure – two main causes

of malnutrition in kidney transplant // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18 (5). 68–70.

4. *Hernández Sánchez S., Carrero J.J., García López D. et al.* Fitness and quality of life in kidney transplant recipients: case-control study // *Med. Clin. (Barc)*. 2016. 146. (8). 335–8.

5. *Kostro J.Z., Hellmann A., Kobiela J. et al.* Quality of Life after Kidney Transplantation: A Prospective Study // *Transplant. Proc.* 2016. 48 (1). 50–4.

6. *Mantoo S., Saudi J.* Nutritional status in renal transplant recipients // *Kidney Transpl.* 2007. 18 (3). 382–386.

7. *Schalk B.W., Visser M., Bremmer M.A. et al.* Change of Serum Albumin and Risk of Cardiovascular Disease and All – Cause Mortality Longitudinal Aging

Study Amsterdam // *Am. J. Epidemiol.* 2006. 164 (10). 969–977.

8. *Ujszaszi A., Czira M.E., Fornadi K. et al.* Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients // *Int. Urol. Nephrol.* 2012. 44 (4). 1257–1268.

9. *Villeneuve C., Laroche M.L., Essig M. et al.* EPIGREN study group Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation // *Transplantation.* 2016. 100. (3). 640–647.

10. *Ware J., Snow K., Kosinski M. et al.* SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide New England Medical Center, The Health Inst. 1993. 143.

## NUTRITIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

**Elena Anatolyevna MOVCHAN<sup>1</sup>, Natalia Nikolaevna PIKALOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital № 25  
630075, Novosibirsk, Alexander Nevsky str., 1a*

---

Nutritional status and health-related quality of life was studied in 86 renal transplant recipients. There was an analysis of body mass index, level of serum albumin and blood hemoglobin and indicators of health-related quality of life questionnaire SF-36. The influence of features of the nutritional status on the quality of life in renal transplant recipients has been discussed in this article.

---

**Key words:** renal transplantation, renal transplantat recipient, nutritional status, body mass index, serum albumin, post-transplant anemia, quality of life.

*Movchan E.A. – doctor of medical sciences, professor the department of internal medicine,  
e-mail: eamovchan@gmail.com*

*Pikalova N.N. – candidate of medical sciences, physician, e-mail: picnata@mail.ru*

## КЛИНИКО-НУТРИТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Илья Семенович ШПАГИН<sup>1</sup>, Оксана Николаевна ГЕРАСИМЕНКО<sup>1,2</sup>,  
Наталья Александровна СУХАТЕРИНА<sup>1,2</sup>, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1</sup>,  
Ольга Сергеевна КОТОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Проведена комплексная оценка клинико-нутритивного и метаболического статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией, включая изучение клинических параметров, суточного профиля артериального давления, показателей функции внешнего дыхания, белкового, липидного и углеводного обменов, компонентного состава тела пациентов и оценку профиля адипокинов и цитокинов. Описаны особенности нутритивного статуса при коморбидном варианте заболеваний. Отмечено снижение функции внешнего дыхания, увеличение частоты non-dippers, определено повышение жировой массы и внеклеточной жидкости на фоне дефицита тощей массы и снижения фазового угла, проатерогенная дислипидемия, белковый дефицит, нарушение углеводного обмена, высокий уровень адипокиновой и цитокиновой активности. Выделены наиболее информативные, интегральные показатели, характеризующие нутритивные нарушения при данном фенотипе – индекс окружность талии/окружность бедер и активно-клеточная масса. Разработаны дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений при сочетанном течении хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, нутритивный статус, адипоцитокины, висцеральное ожирение, активно-клеточная масса.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в некоторых странах мира достигает 20 % по данным GOLD 2015 г. [3, 8]. В клинике внутренних болезней отмечается увеличение частоты встречаемости пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) [13]. Сочетание ХОБЛ и АГ рассматривается в настоящее время как отдельный фенотип, характеризующийся тяжелым течением заболеваний, низким качеством и уменьшением продолжительности жизни пациентов [8, 10]. Взаимное отягощение при сочетанной патологии основано на общности

звеньев патогенеза, к которым относятся хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7, 11, 12].

Общие для АГ и ХОБЛ патогенетические механизмы формируют у пациентов аномалии композиции тела, такие как трофологическая недостаточность и дисфункция жировой ткани, что сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов [1, 16]. В исследованиях установлено, что у пациентов с АГ чаще встречается

**Шпагин И.С.** – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

**Герасименко О.Н.** – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru

**Сухатерина Н.А.** – врач-терапевт, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e-mail: vorobnatal@mail.ru

**Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

**Котова О.С.** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e-mail: ok526@yandex.ru



избыток жировой массы, в то время как для больных ХОБЛ характерно развитие дефицита тощей массы [14, 15]. Избыточная жировая масса рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных осложнений и ухудшения функции легких у больных АГ и ХОБЛ [4]. Наиболее негативное влияние на клинико-функциональные показатели пациентов ХОБЛ оказывает питательная недостаточность, ведущим признаком которой является дефицит безжировой массы тела [2].

Современные методы комплексной оценки нутритивного статуса преимущественно дают количественную характеристику тощей и жировой массы [5], но актуальным представляется изучение гормональной активности жировой ткани. Американской ассоциацией эндокринологов ААСЕ/АСЕ в 2014 г. предложен новый алгоритм определения метаболического фенотипа ожирения, основанный на оценке количества жировой ткани, наличия и тяжести осложнений, связанных с ожирением [6]. Особое внимание уделяется функционированию адипоцитов, которые посредством синтеза большого количества гормонов и медиаторов воспаления оказывают влияние на системное воспаление и формирование нутритивных нарушений у пациентов [9]. В литературе недостаточно освещены вопросы комплексной оценки пищевого статуса, профиля гормонов жировой ткани и маркеров воспаления, а также взаимосвязь этих факторов с клинико-функциональными параметрами при сочетанной патологии АГ и ХОБЛ. Важным представляется определение дополнительных маркеров диагностики нутритивных и метаболических нарушений при коморбидном течении АГ в сочетании с ХОБЛ, что определило цель и задачи настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска проведено обследование 188 пациентов. Критерии включения: мужской пол, возраст  $\geq 18$  и  $\leq 60$  лет; наличие АГ, 1–2 стадии, 1–2 степени по критериям ЕОК (2013); наличие ХОБЛ категории В, С по критериям GOLD (2013); подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации; сердечная недостаточность ФК II стадии и выше (NYHA); сахарный диабет 1 и 2 типа, эндокринные формы ожирения; заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции; голодание, низкобелковая диета; заболевания почек с нефротическим синдромом; заболевания печени с на-

рушением белоксинтезирующей функции; бронхиальная астма, туберкулез и онкологические заболевания.

Все пациенты были разделены на группы: группа контроля – 27 пациентов без ХОБЛ и АГ, средний возраст  $49,89 \pm 6,39$  года; 54 пациента с изолированным вариантом АГ (группа АГ), средний возраст  $57,63 \pm 11,87$  года; 52 пациента с изолированным вариантом ХОБЛ (группа ХОБЛ), средний возраст  $53,56 \pm 11,70$  года; 55 пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ (группа ХОБЛ + АГ), средний возраст  $55,59 \pm 9,77$  года. Достоверные различия по возрасту в исследуемых группах не выявлены, группы АГ и АГ + ХОБЛ сопоставимы по стадии и степени АГ.

Исследование включало общеклинические и специализированные методы исследования. К последним относились: спирометрия (Schiller SP-1, Швейцария), суточное мониторирование артериального давления (ABPM-02, Венгрия), оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (МЕДАСС ABC-01, Россия), определение уровня адипокинов (лептин, лептин-связывающий рецептор, резистин, адипонектин) в крови с помощью иммуноферментного анализа и медиаторов воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18) электрохемилюминесцентным методом. Также оценивались жалобы пациентов, проводилась оценка фактического питания при помощи программы НИИ питания РАМН.

Для проверки на нормальность распределения признаков использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между двумя группами определялась при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и T-критерия Вилкоксона при ненормальном распределении признака. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для оценки влияния нескольких независимых переменных на переменную отклика использовали метод множественной линейной регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования, в группе ХОБЛ + АГ выявлена высокая встречаемость специфических и неспецифических жалоб: общей слабости (у 32,7 %), головных болей (у 65,5 %), шума в голове и головокружения (у 47,3 и 38,2 %), нарушения сна (у 29,1 %), кашель (у 100 %), выделения мокроты (у 76,4 %), одыш-

Таблица 1

Антропометрические показатели и компонентный состав тела больных исследуемых групп

| Показатель                                | Группа контроля<br>(n = 27) | Группа АГ<br>(n = 54) | Группа ХОБЛ<br>(n = 52) | Группа ХОБЛ + АГ<br>(n = 55) |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>      | 27,58± 6,15                 | 32,61±6,57*°          | 27,31± 5,85^            | 30,35 ± 4,88                 |
| ОТ/ОБ, усл. ед.                           | 0,78 ± 0,11                 | 0,92± 0,09*           | 0,88 ± 0,12             | 0,93 ± 0,17*                 |
| Жировая масса, нормированная по росту, кг | 27,37±11,17                 | 34,15±12,00°*         | 25,02±11,71^            | 32,92±8,57*°                 |
| Тощая масса, кг                           | 54,62±12,93                 | 52,00±10,79           | 51,23±10,98             | 48,99±9,23*                  |
| Активно-клеточная масса, кг               | 30,48 ± 7,98                | 29,42 ± 7,51          | 28,18 ± 7,16            | 26,94 ± 6,60*                |
| Внеклеточная жидкость, кг                 | 15,76 ± 3,87                | 15,94± 3,11           | 15,66± 2,77             | 17,23 ± 3,14*°               |
| Фазовый угол (50 кГц), град.              | 6,51±0,73                   | 6,22 ± 0,95           | 6,16 ± 0,77             | 5,83 ± 0,85*                 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от соответствующих показателей: \* – группы контроля, ^ – группы АГ, ° – группы ХОБЛ.

ки (у 83,6 %) и хрипов (у 69,1 %), что достоверно превышало средние значения всех других исследуемых групп.

Суточное мониторирование артериального давления в группе ХОБЛ в сочетании с АГ выявило патологические варианты суточного профиля артериального давления «non-dippers», «night-pickers» и «over-dippers» у 45,5, 16,4 и 3,6 % больных соответственно, а физиологический тип «dippers» только у 34,5 %.

При оценке индивидуального профиля питания пациентов с использованием программы НИИ питания РАМН «Оценка фактического питания» в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ отмечено повышенное потребление продуктов, богатых холестерином, натрием, насыщенными жирными кислотами, избытком сахара и простых углеводов на фоне недостаточного потребления пищевых волокон, микроэлементов, витаминов и полиненасыщенных жирных кислот.

Данные антропометрического исследования и биоимпедансометрии пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1. При антропометрическом исследовании в группе ХОБЛ + АГ отмечено наименьшее количество пациентов с нормальной массой тела (49,09 %), достоверно отличающееся от остальных исследуемых групп ( $p < 0,05$ ). Избыточный индекс массы тела в данной группе имели 50,91 % пациентов, при этом преобладало нарушение по типу избыточной массы тела у 43,64 % пациентов, а ожирение имели только 7,27 % исследуемых. Частота избыточной массы тела в группе коморбидного варианта ХОБЛ и АГ достоверно превышала значения сравниваемых групп ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). При этом в данной группе отмечен наиболее высокий среди всех исследуемых групп индекс отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), достоверно превышающий значения группы кон-

троля в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). По данным биоимпедансометрии в группе ХОБЛ + АГ жировая масса, нормированная по росту, была в 1,21 и 1,32 раза выше, чем в группах контроля и ХОБЛ соответственно, а содержание внеклеточной жидкости – достоверно больше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Показатели тощей и активно-клеточной массы, фазового угла у больных ХОБЛ в сочетании с АГ оказались достоверно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Результаты оценки показателей углеводного, белкового и липидного обменов представлены в табл. 2.

При оценке показателей углеводного, белкового и липидного обменов (см. табл. 2) в группе коморбидного варианта ХОБЛ и АГ отмечены снижение концентрации преальбумина в 1,4 раза в сравнении с группой контроля; выраженный дисбаланс липидного спектра в виде повышения в сравнении с контролем содержания ХС ЛПНП в 1,15 раза, триглицеридов в 1,5 раза и индекса атерогенности в 1,6 раза на фоне снижения кон-

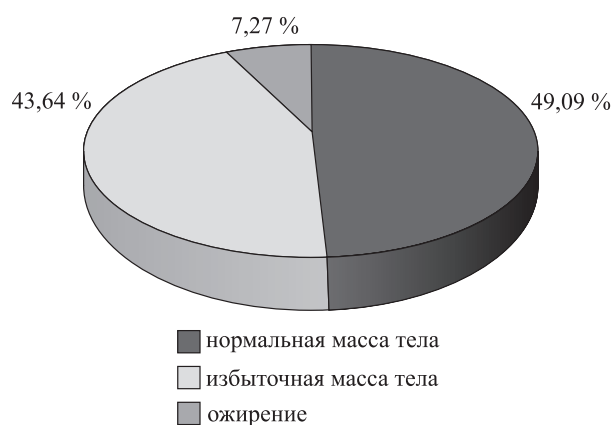


Рис. 1. Структура и частота категорий индекса массы тела в группе ХОБЛ в сочетании с АГ

Таблица 2

Показатели углеводного, белкового и липидного обмена больных исследуемых групп

| Показатель                 | Группа контроля<br>(n = 27) | Группа АГ<br>(n = 54) | Группа ХОБЛ<br>(n = 52) | Группа ХОБЛ + АГ<br>(n = 55) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|
| Преальбумин, мг/дл         | 27,23 ± 5,24                | 24,73 ± 7,41          | 21,47 ± 7,36*           | 20,11 ± 5,22*                |
| Общий холестерин, ммоль/л  | 4,01 ± 1,84                 | 5,67 ± 2,30*          | 4,98 ± 0,43             | 5,88 ± 1,41*                 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л           | 1,95 ± 0,28                 | 1,50 ± 0,39*          | 1,69 ± 0,35             | 1,01 ± 0,57*                 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л           | 2,89 ± 1,09                 | 3,24 ± 1,14*          | 2,99 ± 0,33             | 3,32 ± 0,29*                 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л          | 0,56 ± 0,28                 | 1,07 ± 0,31*          | 0,76 ± 0,26             | 1,09 ± 0,30*°                |
| Триглицериды, ммоль/л      | 1,55 ± 0,22                 | 2,27 ± 1,41*°         | 1,66 ± 0,55^            | 2,38 ± 0,76*°                |
| Индекс атерогенности, у.е. | 2,13 ± 0,94                 | 3,03 ± 0,80°          | 1,88 ± 0,69^            | 3,46 ± 0,87*°                |
| Индекс НОМА-IR             | 2,02 ± 0,22                 | 2,42 ± 0,21           | 2,34 ± 0,19             | 2,66 ± 0,26*                 |

Таблица 3

Содержание адипоцитокинов в крови больных исследуемых групп

| Показатель                         | Группа контроля<br>(n = 27) | Группа АГ<br>(n = 54) | Группа ХОБЛ<br>(n = 52) | Группа ХОБЛ + АГ<br>(n = 55) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|
| Свободный лептин, нг/мл            | 3,62 ± 2,43                 | 7,32 ± 2,80*          | 5,23 ± 2,73*            | 8,98 ± 3,22*°                |
| Лептин-связывающий рецептор, нг/мл | 16,82 ± 7,02                | 12,47 ± 6,06          | 17,78 ± 5,90            | 10,25 ± 5,37*°               |
| Резистин, нг/мл                    | 7,11 ± 1,88                 | 9,31 ± 1,62*          | 8,51 ± 2,69             | 10,47 ± 2,13*                |
| Адипонектин, нг/мл                 | 13,85 ± 0,98                | 9,67 ± 1,06           | 10,98 ± 2,78            | 8,55 ± 2,88*                 |
| ФНО-α, пг/мл                       | 8,24 ± 2,45                 | 27,45 ± 7,32*         | 30,51 ± 7,43*           | 43,32 ± 8,12*^°              |
| ИЛ-1β, пг/мл                       | 13,87 ± 5,46                | 19,42 ± 5,12          | 22,76 ± 7,43*           | 32,44 ± 7,65*^°              |
| ИЛ-6, пг/мл                        | 2,74 ± 1,09                 | 4,14 ± 1,12*          | 4,21 ± 1,11*            | 5,44 ± 1,21*^°               |
| ИЛ-18, пг/мл                       | 38,24 ± 5,64                | 57,24 ± 5,34*         | 62,86 ± 6,21*           | 72,32 ± 7,52*^°              |

центрации ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ). В то же время в данной группе отмечено наиболее высокое среднее значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, превышавшее контрольное значение в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Наиболее высокая концентрация свободно-го лептина была в группе ХОБЛ + АГ (табл. 3), в 2,5 раза превышая контрольные значения, в то время как наиболее низкое содержание лептин-связывающего рецептора было также зафиксировано в этой исследуемой группе – в 1,6 раза меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем в группе коморбидного варианта ХОБЛ и АГ отмечена наибольшая концентрация резистина, в 1,5 раза превышавшая контрольные цифры, на фоне наименьшего содержания адипонектина (в 1,6 раза ниже значений группы контроля). У пациентов группы коморбидного варианта ХОБЛ и АГ уровень ФНО-α был больше, чем в группах контроля, изолированных АГ и ХОБЛ в 5,3 ( $p < 0,0001$ ), 1,40 и 1,42 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-1β у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ превышала показатель группы контроля в 2,3 раза, группы АГ – в 1,7 раза и группы ХОБЛ – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Содержание ИЛ-6 в данной группе также было больше, чем у остальных обследованных, относительно контрольной группы – в 2,0 раза, групп изолированного варианта АГ и ХОБЛ – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-18 у больных ХОБЛ в сочетании с АГ превышала показатель группы контроля в 1,9 раза, группы АГ – в 1,3 раза и группы ХОБЛ – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

На рис. 2 отражены наиболее тесные корреляции ОТ/ОБ и показателей нутритивного статуса. Взаимосвязи активно-клеточной массы с показателями нутритивного статуса представлены на рис. 3.

Множественный межсистемный корреляционный и регрессионный анализ позволил построить математическую модель с выделением интегрального показателя индекса ОТ/ОБ, наиболее достоверно отражающего степень выраженности нарушений нутритивного и метаболического статуса, а также разработать дополнительные диагностические критерии нутритивных нарушений при АГ в сочетании с ХОБЛ: объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), частота «non-dippers», индекс массы тела, нормализованная по росту жировая масса, активно-клеточная мас-

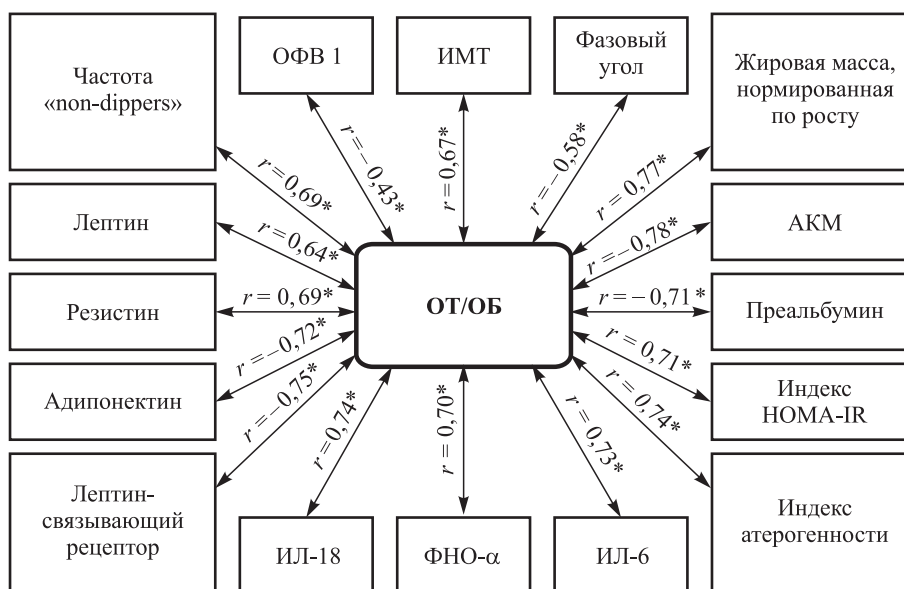


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи ОТ/ОБ ( $r$ ) при ХОБЛ в сочетании с АГ.  
\* различия достоверны ( $p < 0,05$ )



Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи активно-клеточной массы ( $r$ ) при ХОБЛ в сочетании с АГ. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ )

са, фазовый угол, индекс атерогенности, индекс НОМА-IR, содержание преальбумина, лептина, резистина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для коморбидной формы ХОБЛ и АГ индекс ОТ/ОБ и активно-клеточная масса являются наиболее значимыми показателями нутритивного статуса, характеризующими тип распределения жировой массы и играющими большее значение

для оценки нутритивных нарушений, чем индекс массы тела. К особенностям компонентного состава тела пациентов с коморбидным вариантом ХОБЛ и АГ относятся высокий уровень жировой массы и внеклеточной жидкости на фоне снижения активно-клеточной, тощей массы и фазового угла. В сыворотке крови больных ХОБЛ в сочетании с АГ определяются маркеры метаболических нарушений в виде снижения концентрации преальбумина, дислипидемии с увеличением индекса атерогенности, содержания ХС ЛПОНП и триглицеридов на фоне уменьшения concentra-



ции ХС ЛПВП, повышения индекса инсулино-резистентности НОМА-IR. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ определены высокая активность жировой ткани с повышением содержания свободного лептина и резистина на фоне значимого сниженной концентрации адипонектина и лептин-связывающего рецептора, увеличение уровня провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18. В группе больных ХОБЛ в сочетании с АГ определены дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений: ОФВ1, частота «non-dippers», жировая масса, нормализованная по росту, активно-клеточная масса, фазовый угол, индекс атерогенности, индекс НОМА-IR, содержание преальбумина, лептина, резистина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В. и др. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье. 2015. 4. 8–12.
2. Бурцева Е.В., Невзорова В.А. Функциональная активность адипокиновых рецепторов клеток тканей бедра при ХОБЛ // Справочник врача общей практики. 2012. 5. 24–29.
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016 // Лечащий врач. 2016. 4. 78.
4. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани // Рос. кардиол. журн. 2015. 4 (120). 111–117.
5. Зугова Е.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х. и др. Оценка пищевого статуса пациентов после трансплантации почки // Клинический опыт «Двадцатки». 2013. 1. 62–68.
6. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения // Пробл. эндокринологии. 2014. 5. 43–48.
7. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества) // Системные гипертензии. 2013. 1. 5–35.
8. Crisafulli E., Gorgone P., Vagaggini B. et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities // Eur. Respir. J. 2010. 36. 1042–1048.
9. Fida N.G., Enquobahrie D.A., Gelaye B. et al. Associations of asthma with body mass index and adult weight change among reproductive age women // J. Asthma. 2011. 48 (7). 701–706.
10. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updatet, 2015. 117 p.
11. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease // COPD. 2010. 4 (7). 291–306.
12. Muniyappa R., Sowers J.R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2013. 14 (1). 5–12.
13. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L., Skrepnek G.H. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality // COPD. 2012. 9 (2). 131–141.
14. Savva S.C., Lamnisos D., Kafatos A.G. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis // J. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2013. 6. 403–419.
15. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) // Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2014. 9. 99–105.
16. Westerink J., Visseren Frank L.J. Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function // J. Cardiovasc. Diabetology. 2011. 10. 13–21.

## CLINICAL NUTRITIONAL AND METABOLIC PECULIARITIES OF COMORBID PHENOTYPE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Ilya Semenovich SHPAGIN<sup>1</sup>, Oksana Nikolaevna GERASIMENKO<sup>1,2</sup>,  
Natalia Aleksandrovna SUKHATERINA<sup>1,2</sup>, Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1,2</sup>,  
Olga Sergeevna KOTOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *Municipal Clinical Hospital № 2  
630051, Novosibirsk, Polzunova str., 21*

---

The comprehensive assessment of clinical nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension, including the study of diurnal profile of arterial pressure, indicators of function of external respiration, protein, lipid and carbohydrate metabolism, body composition component of patients and assessment of the profile of adipokines and cytokines have been carried out. The marked decrease of respiratory function, increased prevalence of non-dippers, defined by increase in fat mass and extracellular fluid due to deficit of lean mass and decreasing phase angle, proatherogenic dyslipidemia, protein deficiency, carbohydrate metabolism disorders, high level adipocytokines activity have been revealed in this group. The features of nutritional status with comorbid version of the disease have been described. The most informative, integral indicators of nutritional disorders in this phenotype – index waist circumference/hip circumference and lean mass have been selected. The additional markers for diagnosis of nutritional disorders with co-morbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension have been developed.

---

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, nutritional status, adipocytokine, visceral obesity, lean mass.

*Shpagin I.S.* – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

*Gerasimenko O.N.* – doctor of medical sciences, professor of department of hospital therapy and rehabilitation,  
e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru

*Sukhaterina N.A.* – therapist, postgraduate student of the department of hospital therapy and rehabilitation,  
e-mail: vorobnatal@mail.ru

*Pospelova T.I.* – doctor of medical sciences, professor of department of therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

*Kotova O.S.* – candidate of medical sciences, assistant professor department of hospital therapy and medical rehabilitation, e-mail: ok526@yandex.ru

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Давид Львович НЕПОМНЯЩИХ

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

*Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130*

Представлены результаты комплексного клинико-патоморфологического и ультраструктурного исследования печени при токсическом поражении (воздействии опиатов, в условиях программной полихимиотерапии при гемобластозах, при иммуносупрессивной терапии хронического гломерулонефрита). Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия – макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центрлобулярные некрозы, центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз. Внутриклеточная перестройка гепатоцитов включала гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента. Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

**Ключевые слова:** HCV- и HBV-инфекция, гемобласты, нефропатии, наркомания, лекарственные препараты, гепатотоксичность, биопсия и аутопсия печени.

Печень – мультифункциональный орган, играющий основную роль в метаболизме, биосинтезе, экскреции, секреции и детоксикации, которые требуют больших энергетических затрат, в связи с чем печень является высокоаэробной, кислородзависимой тканью, весьма чувствительной к аноксии и восприимчивой к ишемии. В большинстве случаев нарушений печеночной гемодинамики ишемия развивается в центрлобулярных зонах, что сопровождается повреждением центрлобулярных гепатоцитов и формированием центрального (метаболического) фиброза, включающего фиброз стенок центральной вены, перичентральный и перисинусоидальный фиброз [5, 11, 17].

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность реализуется двумя путями: во-первых, непосредственным действием лекарства или его метаболита, формирующегося с участием системы биотрансформации ксенобиотиков; во-вторых, активацией Т-клеточного иммунного ответа. Гепатотоксичность является значимым осложнением лекарственной терапии и может имитировать различные формы поражения печени, вследствие этого диагноз лекарственно-индуцированного заболевания печени нередко является чрезвычайно сложным [2, 4, 14].

Ключевыми звеньями патогенеза лекарственно-индуцированного процесса являются нарушения кальциевого гомеостаза, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция с последующей инициацией повреждения и гибели гепатоцитов. Деструкция паренхиматозных клеток печени служит триггером активации других клеточных популяций, которые могут инициировать воспалительную реакцию и/или адаптивный иммунный ответ и препятствовать регенерации печени [12]. Клинический диагноз и прогноз лекарственно-индуцированного поражения печени трудноразрешимы в связи с предшествующим заболеванием печени, множественной лекарственной нагрузкой и, что наиболее важно, – отсутствием диагностических стандартов.

Значительную роль в этой ситуации играет большое разнообразие клинического материала, в том числе сочетанность и взаимосвязанность различных патологических процессов у одного и того же пациента, нередко наличие полипрагмазии, а также особенности генетического полиморфизма системы метаболизма ксенобиотиков, которая определяет существование быстрых, средних и медленных ацетиляторов – «метаболизаторов», и связанных с этим вариантов фармакологического ответа.

Цель исследования – выявить структурно-функциональные особенности клеточных популяций печени пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций в сочетании с различными гепатотоксическими воздействиями.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ трех групп больных с маркерами HCV- и HBV-инфекций в сочетании с различными гепатотоксическими воздействиями. Первую группу составили 53 пациента (49 мужчин и 4 женщины в возрасте от 16 до 49 лет, в том числе 90 % – молодые люди в возрасте до 30 лет) с маркерами HCV- и HBV-инфекций, источником заражения которых явилось внутривенное употребление наркотических веществ. В 40 случаях по клинико-серологическим и морфологическим данным верифицирован хронический гепатит С, в 13 – хронический гепатит С+В.

Во вторую группу вошли 39 пациентов с гемобластомами (29 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет, из них 15 с острыми лейкозами и 24 – с лимфопролиферативными заболеваниями. При наличии серологических маркеров HCV- и HBV-инфекций морфологические маркеры обнаружены в 25 случаях, из них 22 – HBV- и 3 – HCV-инфекций. Тотальная опухолевая инфильтрация печени исключала возможность выявления структурных маркеров вирусных инфекций.

Третья группа – 42 человека (31 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет с серологическими маркерами HCV- и HBV-инфекций (HBV – у 16, HCV – у 18 и HCV + HBV – у 8 больных) и наличием хронической болезни почек I–V стадий, из них один пациент с хронической нефропатией почечного аллотрансплантата.

Диагностический комплекс включал клинические, биохимические, иммуносерологические методы. Тестировали HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBsAb, HBeAb, суммарные HCVAb, антитела к Core- и NS-антигенам вируса гепатита С; проводили ПЦР на РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови.

Во всех наблюдениях проведено патоморфологическое исследование печени, преимущественно по данным пункционной биопсии, лишь у больных с гемобластомами в большинстве случаев (в 35 из 39 наблюдений) исследовали аутопсийный и в четырех случаях – биопсийный материал печени. Биопсия печени всегда предшествовала антивирусной терапии. Изучали парафиновые, полутонкие и ультратонкие срезы.

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических

волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и реактивом Шиффа. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Структурные изменения печени под воздействием опиатов.* Данные о давности и регулярности употребления наркотиков получить крайне затруднительно; по доступным сведениям, большинство пациентов в возрасте от 16 до 30 лет использовали опиаты от нескольких месяцев до 4 лет (чаще 1–3 года), старше 30 лет – отмечали большую длительность наркотической зависимости, 10 и даже 20 лет. Варьировали также сведения о частоте инъекций наркотических веществ – от отдельных эпизодов до ежедневного использования.

Все пациенты употребляли наркотические вещества группы опиатов (синтетические либо кустарного производства – героин, опий), большинство – внутривенно, один – назально. Некоторые также использовали другие психотропные вещества – амфетамины, кодеин, гашиш. В группу сравнения вошли 56 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, не употреблявшие наркотические вещества.

Значительную долю HCV- и HBV-инфицированных лиц составляют наркозависимые пациенты с внутривенным введением наркотиков. Как специфические (прямой цитопатический и иммуноопосредованный) эффекты вируса гепатита С и В, так и токсические воздействия наркотических веществ реализуются преимущественно в структурных изменениях паренхиматозных клеток.

Один из важных феноменов, присущих HCV-инфекции, – микровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов с характерной субплазмолеммальной локализацией, обнаруженная как при светооптическом (особенно на полутонких срезах), так и при электронно-микроскопическом исследовании в 95 % биопсий при гепатите С и в 77 % биопсий при микст-гепатите С + В. В половине образцов на фоне микровезикулярной липидной инфильтрации наблюдалась также макровезикулярная липидная дистрофия гепатоцитов, которую мы связываем, в первую очередь, с токсическим поражением, обусловленным употреблением опийсодержащих веществ, а в ряде



случаев – и алкоголя. Однако нельзя исключить и дополнительное влияние генотипа 3а HCV, выявленного у 10 человек, вызывающего выраженный стеатоз печени [18].

У всех пациентов с хроническим гепатитом С и в меньшей степени у больных с гепатитом С + В, ассоциированными с наркоманией, развивается клеточно-инволютивная, преимущественно центрлобулярная, дистрофия гепатоцитов. Она проявляется парциальной или почти тотальной «опустошенностью» цитоплазмы гепатоцитов с участками полной электронной прозрачности цитоплазматического матрикса, обусловленной деструкцией цитоскелета и редукцией мембранных органелл, свободных рибосом, полисом и гликогена [5]. Компенсаторная внутриклеточная регенерация гепатоцитов встречалась значительно реже, чем в популяции гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах без опийного воздействия.

В морфогенезе поражений гепатоцитов у наркозависимых пациентов с хроническим гепатитом С + В большую роль, чем в группе сравнения, играла ацидофильная дегенерация гепатоцитов перипортальных и перицентральных зон. В 12 биоптатах печени выявляли альтеративные изменения гепатоцитов – очаги некробиоза, постнекротические гранулемы, в единичных биоптатах – постнекротические узлы-регенераты по типу нодулярной регенераторной гиперплазии. В трети биопсий наркозависимых пациентов отмечено значительное расширение просветов центрлобулярных синусоидов, аналогичное пелиозу.

Особенность биоптатов печени наркозависимых пациентов с маркерами хронического гепатита С и С + В – выраженная гиперплазия лимфоидной ткани с формированием крупных лимфоидных агрегатов и фолликулов в портальной строме – 80 % случаев. При этом в общей популяции больных гепатитом С лимфоидные фолликулы обнаруживаются реже – примерно в половине случаев. Возможно, это связано с многократным реинфицированием наркозависимых пациентов вирусом гепатита С, отличающимся генотипическим разнообразием. В 60 % случаев в составе клеточного инфильтрата портальных зон и в просветах синусоидов встречались эозинофилы, присутствие которых относят к маркерам лекарственного поражения печени [8].

Важно отметить также развитие центрлобулярного фиброза, во многих случаях превалирующего над портальным и перипортальным фиброзом, значительный склероз стенок центральных вен, формирование пучков коллагеновых волокон в перивенулярной области по ходу синусоидов.

При длительном употреблении наркотических веществ и, по-видимому, давнем инфицировании вирусом гепатита обнаружен выраженный фиброз с образованием порто-портальных и порто-центральных септ с тенденцией к трансформации в цирроз печени.

*Изменения структуры печени в условиях программной полихимиотерапии при гемобластозах.* Терапия пациентов с острыми лейкозами включала антрациклиновые антибиотики, цитарабин, а также циклофосфамид, винкристин и преднизолон; при неагрессивных вариантах лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинскими лейкозами и хроническим лимфолейкозом) в курс терапии входили преднизолон, алкилирующие препараты (циклофосфамид, лейкеран), растительные алкалоиды (винкристин или винбластин); при более интенсивных режимах использовали схемы с включением цисплатина, этопозида и митоксантрона.

К основным причинам поражения печени у онкогематологических больных относят токсическое воздействие химиотерапии и других лекарственных препаратов, опухолевую инфильтрацию, интоксикацию, патогенетически обусловленные течением гемобластоза и его инфекционных осложнений, а также высокую частоту инфицирования вирусами гепатита вследствие большого количества парентеральных вмешательств на фоне иммуносупрессивного состояния [15].

При опухолевой инфильтрации печени (29 случаев из 39) превалировали клинические синдромы, связанные с прогрессированием основного заболевания: опухолевая интоксикация, гиперпластический и геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, повышенный уровень билирубина и аминотрансфераз, а также снижение синтетической функции печени. Цитолитический синдром, отмеченный до начала противоопухолевой терапии, в 20 % случаев прогрессировал после введения цитостатических препаратов. Возможно, одним из механизмов прогрессии является реактивация вирусной инфекции, индуцируемая кортикостероидами [11]. Повышение уровня билирубина и аминотрансфераз в динамике противоопухолевой терапии расценивалось как маркер лекарственно-индуцированного токсического повреждения печени в результате полихимиотерапии.

Исследование образцов печени позволило выделить два варианта поражения – без опухолевой инфильтрации печени (10 случаев) и с ее наличием (29 наблюдений, из них в 9 – тотальная опухолевая инфильтрация). При тотальном опухолевом поражении отмечено интенсивное

распространение бластных клеток в портальных трактах, синусоидах, формирование крупных очагов в паренхиме и перивенулярных «муфт». В динамике полихимиотерапии опухолевая инфильтрация значительно редуцировалась. У пациентов без опухолевого поражения печени выявлялась скудная или умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация портальных зон. Во всех случаях развивалась выраженная диффузная дистрофия паренхиматозных клеток печени, как правило, смешанного генеза, доминировала макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. Более выраженный стеатоз наблюдали у пациентов, получавших цитостатическую терапию.

Во всех образцах печени имелись признаки холестаза. У пациентов без опухолевого поражения печени холестаз ограничивался внутриклеточной локализацией. На фоне опухолевой инфильтрации печени холестаз был выраженным и сочетанным – внутри- и внеклеточным, с расширением желчных капилляров и наличием в их просветах желчных тромбов. В патогенезе внутриклеточного и каналикулярного холестаза, вероятно, играет роль не только эффект цитостатической терапии, инициирующей прогрессирующую деструкцию эпителия желчных протоков и гибель гепатоцитов, но и опухолевая обструкция желчных капилляров и холангиол.

Обращало на себя внимание накопление желзосодержащего пигмента в цитоплазме гепатоцитов, портальных и интрасинусоидальных макрофагах и эндотелиоцитах, более выраженное у пациентов, которым проводилась интенсивная заместительная терапия – многочисленные гемотрансфузии. В одном из наблюдений обнаружен почти тотальный гемосидероз гепатоцитов с деграцией части клеток, а также внутридольковые скопления сидерофагов, формирующие гранулемы.

В большинстве случаев выявлены различные по размерам очаги некробиоза, как правило, без перифокальной воспалительно-клеточной реакции, а в условиях интенсивной полихимиотерапии – обширные колликвационные центрлобулярные некрозы и склероз центральных вен с формированием перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза, характерного для токсического повреждения печени.

В целом при гемобластозах цитостатическая терапия, опухолевая интоксикация и, в большинстве случаев, опухолевая инфильтрация печени определяют развитие стеатоза, сочетанного внутри- и внеклеточного холестаза, центрлобулярного некроза гепатоцитов и метаболического фиброза.

*Иммуносупрессивная терапия хронического гломерулонефрита.* При активном течении нефропатии проводилась интенсивная терапия глюкокортикоидами и цитостатическими препаратами. Циклофосфан назначали в виде ежемесячных пульсовых внутривенных введений в течение 3–6 мес. в суммарной дозе от 2 до 6 г. Симптоматическая терапия включала гипотензивные, диуретические и противоанемические препараты. Всем пациентам проведена пункционная нефробиопсия, в 16 случаях (в том числе шесть опийных наркоманов) – пункционная биопсия печени в целях определения показаний к антивирусной терапии и возможности включения в лист ожидания почечного аллотрансплантата (у четырех диализных пациентов).

Структурные изменения в нефробиоптатах затрагивали гломерулярный, тубулярный и интерстициальный компартменты. В половине наблюдений выявлены лимфоидные агрегаты и фолликулы, являющиеся типичными морфологическими маркерами хронической HCV-инфекции. При проведении в этих случаях иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к NS3антигену HCV в тубулярных эпителиоцитах обнаружена отчетливая положительная реакция [5, 6]. При наличии серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg) в части образцов выявлялся структурный маркер HBcAg – перстневидная трансформация ядер подоцитов и тубулярных эпителиоцитов.

Полиморфные изменения структурных компонентов гломерул в большинстве случаев укладывались в картину мембранозной нефропатии и фокального сегментарного гломерулосклероза и были связаны с выраженными нарушениями ультраструктуры гломерулярного фильтра. При этом у пациентов с маркерами HCV-инфекции на первый план выходили значительные изменения эндотелиальных клеток капиллярных петель: неравномерность фенестр, резкое усиление электронной плотности цитоплазматического матрикса и кариоплазмы с альтерацией мембранных органелл. В случаях с HBV-инфекцией изменения в большей степени затрагивали эпителиальный компартмент – подоциты, в которых наблюдались очаговое или тотальное слияние цитоподий, гиперплазия фибриллярных структур цитоплазмы, явления ворсинчатой трансформации, появление вакуолей, заполненных электронно-плотным содержимым [6].

Характерным морфологическим признаком были изменения канальцев, наиболее значительные при HBV-инфекции. Эпителиоциты канальцев находились в состоянии выраженной дистрофии и атрофии; наибольшая степень де-

структивных изменений была связана со сглаженностью базальной цитолеммы, уменьшением размеров и числа митохондрий, деструкцией щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных канальцев, различной степенью выраженности тубулярного некроза и внутриклеточной регенерации. Такие изменения были ассоциированы с перитубулярным отеком, а также накоплением коллагеновых фибрилл между базальной мембраной эпителия и перитубулярными капиллярами, в которых отмечалась атрофия эндотелиоцитов. В утолщенной базальной мембране выявлялись многочисленные вакуоли с электронно-плотным центром.

Выраженный фиброз с перитубулярной компонентой доминировал в биоптатах пациентов с маркерами HBV-инфекции (50 % случаев), при хроническом гепатите С отмечался в 27 % случаев. Тем не менее фиброзные изменения интерстиция выявлены во всех наблюдениях и, вероятно, вносили существенный вклад в клинические проявления поражения почек. Мононуклеарная клеточная инфильтрация была минимальной, носила очаговый характер с тенденцией к формированию лимфоидных агрегатов. При наличии синдрома артериальной гипертензии выявлялась специфическая перестройка сосудов почки с развитием миоэластофиброза артерий, сопровождающаяся периваскулярным склерозом.

У 7 (23 %) пациентов (в том числе у пяти – с маркерами HCV-инфекции) патология почек была ассоциирована с криоглобулинемией. Однако специфических морфологических изменений, характерных для криоглобулинемического гломерулонефрита (внутрикапиллярные тромбы, удвоение базальных мембран, васкулит почечных сосудов), не наблюдалось. Лишь в одном случае выявлена выраженная инфильтрация клубочков моноцитами.

Структурные изменения в биоптатах почек пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций можно интерпретировать как нефропатию смешанного генеза (токсического, инфекционного, гипертонического), эволюция которой соответствует схеме «дистрофия – атрофия – фиброз». В патогенезе нефропатии ведущая роль принадлежит поражению гломерулярного компартмента, но следует обратить внимание на то, что развитие хронической почечной недостаточности идет параллельно нарастанию степени интерстициального склероза, тубулярной атрофии при минимальной воспалительно-клеточной инфильтрации. Почечная протеинурия в данном случае связана с повышенной проницаемостью гломерулярных базальных мембран (гломерулярная протеинурия), а также с уменьшением реабсорбционной

способности канальцев и десквамацией канальцевого эпителия (тубулярная протеинурия).

Сравнительно высокая частота развития патологии почек при вирусных гепатитах объясняется тесными онтофизиологическими, анатомическими, функциональными и гуморальными взаимосвязями между печенью и почками, общностью вегетативной нервной системы, а также наличием анастомозов между системами воротной и почечной вен. При повреждении печени возникает необходимость выведения ряда токсических веществ, что требует усиленной работы почек [1, 9]. В свою очередь, почечная дисфункция, а также проводимый в этой связи комплекс лечебных мероприятий, прежде всего программный гемодиализ, негативно влияют на течение патологического процесса в печени.

Патологические изменения почек у HCV- и HBV-инфицированных пациентов могут рассматриваться с позиций системного инфекционного процесса [3] как составляющие его патоморфогенеза, что подтверждается, в том числе, данными одновременного исследования биоптатов печени и почек. Влияние, которое оказывают друг на друга патологические процессы в этих органах, должно учитываться не только в аспекте их взаимного патоморфоза, но и при разработке методов адекватного лечения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Липидная инфильтрация, особенно макроэмульсионная, – один из универсальных маркеров токсического воздействия (алкоголь, лекарственные препараты, токсические вещества), метаболических нарушений (сахарный диабет, болезнь Вильсона). С одной стороны, липидная инфильтрация цитоплазмы сопровождается минимизацией функции гепатоцита и при длительном воздействии повреждающего фактора приводит к гибели гепатоцитов, с другой стороны, это может быть аварийной репаративной реакцией клетки, обеспечивающей сохранение клеточной популяции и геометрии органа. Показано, что даже при выраженной жировой дистрофии гепатоцита сохраняется достаточно высокий уровень биосинтетических реакций в ядерном и цитоплазматическом компартментах [7, 10].

Различные ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты, метаболизируются в печени, при этом ведущую роль играет гладкая цитоплазматическая сеть, содержащая систему микросомальных ферментов, поэтому гиперплазия этой цитоплазматической органеллы является маркером усиленного метаболизма чужеродных веществ. Нередко гиперплазия гладкой цитоплаз-



матической сети ассоциирована с редукцией белоксинтезирующего компартмента, что можно рассматривать как адаптивную перестройку биосинтетической функции для активации метаболической.

Исследование механизмов гепатотоксичности различных лекарственных препаратов и этанола [10, 16] свидетельствует о свободнорадикальном поражении внутренней мембраны митохондрий, разобщения окисления и фосфорилирования и нарушении I комплекса дыхательной цепи, что приводит к уменьшению синтеза АТФ. Важная роль окислительного стресса продемонстрирована также на модели ацетаминофеновой гепатотоксичности [13] – метаболиты ацетаминофена вначале истощают глутатион, а затем связываются с клеточными протеинами, в том числе митохондриальными, что приводит к подавлению митохондриального дыхания, истощению АТФ, некрозу гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов. Таким образом, предполагается, что формирование метаболитов ацетаминофена и связывание протеинов инициируют процесс повреждения, который затем может нарастать в результате митохондриальной дисфункции.

В связи с этим наиболее патогномичным морфологическим маркером токсического поражения гепатоцитов являются ультраструктурные модификации митохондриального компартмента – нами выявлены деформация и деструкция крист, набухание матрикса и, как компенсаторная реакция, образование мегамитохондрий. Появление гигантских митохондрий ранее описано при алкогольном поражении печени и может также рассматриваться как маркер окислительного стресса в результате токсического воздействия этанола, наркотических веществ и лекарственных препаратов [8].

Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия – макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центролобулярные некрозы, присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах и центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз. Внутриклеточная перестройка включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента.

Особенностями структурной перестройки печени у наркозависимых пациентов являлись значительное снижение уровня внутриклеточной регенерации гепатоцитов, наиболее частое формирование лимфоидных агрегатов и развитие центролобулярного пелиоза. При гемобластозах в печени доминировали некротический компо-

нент, диффузный макровезикулярный стеатоз, клеточный и внеклеточный холестаз, деструкция дуктулоцитов и гемосидероз вследствие многочисленных гемотрансфузий. При хронической патологии почек в биоптатах печени отмечены структурные изменения, аналогичные предыдущей группе, и характерной особенностью служила утрата полиморфизма клеток паренхимы в связи с цитотоксически обусловленным торможением биосинтетических процессов.

Таким образом, в результате проведения настоящего исследования выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, и «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасилина Е.С., Борисова О.В., Санталова Г.В. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей // *Прак. медицина*. 2012. № 1. (53). 7–12.
2. Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2009. 2. 20–29.
3. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // *Терапевт. арх.* 6. 2000. 1–5.
4. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина*. М.: ООО «Изд-во «М. Вести», 2005. 217–223.
5. Непомнящих Г.И. Биопсия в гепатологии. М.: Изд-во РАМН, 2014. 191 с.
6. Непомнящих Г.И., Бакарев М.А., Непомнящих Д.Л. и др. Ультраструктура клеточных популяций печени и почек у пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций. Гепаторенальные ассоциации // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2014. 158. (8). 240–245.
7. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1993. 512 с.
8. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1989. 336 с.
9. Тареева И.Е. Гломерулонефриты: клиника, лечение // *Рус. мед. журн.* 2000. (3). 121–123.



10. *Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др.* Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // *Цитология*. 2007. 49. (2). 125–132.
11. *Маринкин И.О., Жураковский И.П., Архипов С.А. и др.* Особенности развития фиброза печени на фоне формирования синдрома дистрофически-дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе // *Бюл. СО РАМН*. 2011. 31. (4). 43–49.
12. *Holt M.P., Ju C.* Mechanisms of drug-induced liver injury // *AAPS J*. 2006. 8. (1). E48–E54.
13. *Jaeschke H., Knight T.R., Bajt M.L.* The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity // *Toxicol. Lett*. 2003. 144. (3). 279–288.
14. *Kasper H.-U., Drebbler U., Hirsch I., Dienes H.* Morphologische Veränderungen der medikamenteninduzierten Leberschädigung // *Pathologe*. 2006. 27. 175–181.
15. *Lasure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al.* Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // *Virchows Arch*. 2007. 450. (1). 127–129.
16. *Lee W.M.* Drug-induced hepatotoxicity // *NEJM*. 2003. 349. (5). 474–485.
17. *Malhi H., Gores G.J., Lemasters J.J.* Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? // *Hepatology*. 2006. 43. S31–S44.
18. *Rubbia-Brandt L., Leandro G., Spahr L. et al.* Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3 // *Histopathology*. 2001. 39. 119–124.

## STRUCTURAL CHANGES IN CELL POPULATIONS OF THE LIVER UNDER HEPATOTOXICITY

**David L'vovich NEPOMNYASHCHIKH**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

*Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130*

---

The results of complex clinical pathological and ultrastructural studies of the liver with toxic damage (exposure to opiates, under the conditions of program polychemotherapy in hemoblastoses, with immunosuppressive therapy of chronic glomerulonephritis) have been presented. Macrovesicular lipid infiltration of hepatocytes, intrahepatic cholestasis, centrilobular necrosis, central (metabolic) and perisinusoidal fibrosis are the universal structural markers of hepatotoxic effects. Intracellular reorganization of hepatocytes included hyperplasia of agranular cytoplasmic network associated with the reduction of the protein-synthesizing organelles, as well as the destruction and compensatory hyperplasia of the mitochondrial compartment. New ultrastructural phenomena of hepatotoxicity were obtained, which can be attributed to the compensatory-adaptive reactions of hepatocytes: the interaction of smooth and granular cytoplasmic networks aimed at enhancing the metabolism of xenobiotics, «autonomy» of hepatocytes with increasing surface area of cytolemma providing parenchymal-sinusoidal exchange under perisinusoidal fibrosis.

---

**Key words:** HCV- and HBV-infection, hematological malignancies, renal disease, drug addiction, drugs, hepatotoxicity, liver biopsy and autopsy.

*Nepomnyashchikh D.L. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: dln\_nco@mail.ru*

## ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В Г. НОВОСИБИРСКЕ

Татьяна Владимировна МАНЖИЛЕЕВА, Людмила Николаевна МОЖИНА,  
Любовь Михайловна КУДЕЛЯ, Лидия Дмитриевна СИДОРОВА,  
Елена Геннадьевна ТИХОМИРОВА

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Бронхиальная астма является наиболее распространенным заболеванием во всем мире, представляющим значительную социальную проблему. Ее распространенность в г. Новосибирске имеет тенденцию к увеличению. В 2000 году с целью своевременной диагностики бронхиальной астмы и улучшения качества жизни пациентов в городе Новосибирске создан регистр бронхиальной астмы. Цель исследования: изучить распространенность бронхиальной астмы с учетом различных факторов риска заболевания и региональных особенностей, выявить страдающих ею лиц на ранней стадии заболевания и организовать профилактику бронхиальной астмы. В результате введения программы уточненной регистрации установлена истинная распространенность бронхиальной астмы, что позволило уточнить потребность в необходимой медицинской специализированной помощи и лекарственных препаратах, а также повысить эффективность диагностики, лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, распространенность, регистр.

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее распространенных болезней в мире [1, 2, 6]. Глобальность проблемы связана с неуклонным ростом распространенности, заболеваемости, инвалидности и смертности от БА. Поздняя диагностика и несвоевременное лечение БА приводят к прогрессированию заболевания, утяжелению его течения, развитию осложнений и ранней инвалидизации, что снижает качество жизни и ухудшает прогноз болезни для пациентов [1, 6].

Тенденция к увеличению распространенности БА охватила в последние десятилетия большинство стран на всех континентах. Международные эпидемиологические исследования, которые были предприняты в последние годы Европейским респираторным сообществом (ERS) и Американским торакальным обществом (ATS), свидетельствуют о высокой распространенности бронхиальной астмы в общей популяции (более 10 % среди детей и более 5 % среди взрослых) [6, 9]. По данным экспертов ВОЗ, число больных БА во всем мире достигло 300 млн человек и к 2025 г., вероятно, увеличится еще на 100 млн.

В США число больных БА с 1980 г. возросло на 60 % и в настоящее время достигло 16,4 млн человек [8, 9], в Латинской Америке ею страдают 34 млн человек [7]. Наиболее высокие показатели распространенности БА выявлены в Новой Зеландии (10,5 %) и Австралии (25,5 %), в 2 раза ниже частота БА в странах Западной Европы, Скандинавии, Турции и Польше, а в Эстонии, Германии, Греции, Албании, Чехии и Румынии БА регистрируется только в 2–3 % случаев [2, 4, 9]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в пяти европейских странах (Великобритании, Германии, Испании, Италии и Франции), в котором приняли участие 53 524 человека, распространенность астмы среди взрослых оказалась в среднем 6,1 %, что составило приблизительно 15 млн человек. Наибольшая распространенность БА оказалась в Великобритании (10 %), а наименьшей – в Италии (4,4 %) [3]. В Японии проведено большое популяционное эпидемиологическое исследование, в которое были включены 23 483 участника из 10 областей. Распространенность хрипов в грудной клетке и

*Манжилеева Т.В.* – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, e-mail: manzhileeva@rambler.ru

*Можина Л.Н.* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

*Куделя Л.М.* – д.м.н., проф., зав. пульмонологическим отделением, проф. кафедры внутренних болезней, главный пульмонолог Новосибирской области, заслуженный врач РФ

*Сидорова Л.Д.* – д.м.н., проф., академик РАН, проф. кафедры внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ

*Тихомирова Е.Г.* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

подтвержденной бронхиальной астмы среди всех участников в возрасте 20–79 лет была 10,1 и 4,2 % соответственно, тогда как среди молодых людей (20–44 года) – 9,3 и 5,3 % соответственно [5].

Несмотря на неуклонный рост бронхиальной астмы во всем мире, российские данные по распространенности БА находятся на предельно низком уровне. По данным Министерства здравоохранения РФ, за последние 10 лет количество больных БА возросло на 38 %, что означает не только истинный рост, но и улучшение качества диагностики этой болезни. С учетом эпидемиологических исследований в России БА страдает около 7 млн человек, однако на учете состоит лишь 1 млн человек, что свидетельствует о гиподиагностике БА, преимущественно за счет легких форм заболевания. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что большую часть пациентов, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), составляют больные БА со средней степенью тяжести и с тяжелой БА (90,2 %), тогда как при эпидемиологическом скрининге преобладают больные БА легкого течения (78,6 %).

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы в России с использованием международных вопросников, свидетельствуют о росте БА в нашей стране. Эти показатели превышают официальные цифры распространенности БА. Так, среди взрослого населения Москвы она составила 6,2 %, г. Иркутска и Иркутской области – 3,1 и 5,6 % соответственно, г. Санкт-Петербурга – 7,3 %, в Свердловской области – 6,2 %. Многими авторами подчеркивается несомненная роль эпидемиологических исследований в открытой популяции с целью активного выявления больных бронхиальной астмой и лиц с факторами риска, так как по данным обращаемости распространенность БА в 3–10 раз ниже показателей, полученных при эпидемиологическом скрининге.

Город Новосибирск расположен в юго-восточной части Западно-Сибирской равнины и является крупным промышленным регионом с населением более 1,5 млн человек, большой протяженностью территории, сложными транспортными развязками и с резко-континентальным климатом. Поэтому особую актуальность приобретает проведение стандартизованного эпидемиологического исследования по изучению распространенности, заболеваемости и особенностей течения БА среди взрослого населения в крупном центре Западной Сибири, что позволит оптимизировать организацию медицинской помощи больным и разработать лечебно-профилактические мероприятия.

Цель исследования – изучить распространенность бронхиальной астмы по данным скрининга среди взрослого населения трех промышленных районов г. Новосибирска.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено скрининговое исследование по изучению распространенности БА среди взрослого населения в открытой популяции. В соответствии с международной программой ECRHS исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе в поликлиниках трех районов г. Новосибирска осуществлялся анкетный скрининг всех пациентов, обратившихся к врачу по любому поводу. Для скрининга использовался стандартизованный эпидемиологический вопросник Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (European Community Respiratory Health Survey – ECRHS).

Обследована выборка из 3032 человек. С учетом отказавшихся от анкетирования и неправильно заполнивших вопросники получено 2816 анкет (92,9 %), пригодных для дальнейшей обработки. В исследование включено 2816 человек, из них 1056 мужчин (37,5 %) и 1760 женщин (62,5 %) в возрасте от 15 до 93 лет. Средний возраст респондентов составил  $48,54 \pm 0,34$  года. Лиц, ответивших положительно хотя бы на один вопрос анкеты, направляли на прием к пульмонологу для сбора подробного анамнеза и объективного обследования.

Для верификации диагноза БА на втором этапе проводили углубленное клинико-функциональное и аллергологическое обследование лиц, ответивших положительно хотя бы на один вопрос анкеты, касающийся астмоподобных симптомов (АПС). Объем обследования лиц с АПС включал врачебный осмотр со стандартизованным сбором анамнеза, исследование пиковой скорости выдоха (ПСВ), пробу с бронходилататором, кожное тестирование со стандартным набором аллергенов. При отсутствии бронхиальной обструкции на момент осмотра и в случаях отрицательной пробы с бронхолитиком выполняли двухнедельный мониторинг суточной вариабельности ПСВ, являющийся диагностическим критерием БА. Диагноз БА верифицировался на основании критериев, принятых международным консенсусом ВОЗ. Степень тяжести заболевания устанавливалась по критериям GINA [6].

В 2000 г. в Новосибирске сформирован регистр БА (долговременный банк данных) для сбора, хранения и анализа информации о пациентах с БА. Целью его создания является обеспечение долговременного автоматизированного

персонального учета больных, оценка эпидемиологической ситуации в отношении БА, связанных с ней осложнений, инвалидности и смертности, а также максимально точного определения потребности в специализированной помощи, лекарственных препаратах и средствах самоконтроля. Программа уточненной регистрации больных БА с использованием единых стандартных критериев проводилась на базе ЛПУ трех районов города. Во всех поликлиниках проведена стандартизация среди врачей с целью унификации критериев диагностики БА, современных классификаций, нозологических характеристик, лечения и профилактических мероприятий.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распространенности БА в открытой популяции показал высокую распространенность астмоподобных симптомов среди взрослого населения г. Новосибирска. Частота положительных ответов на различные вопросы анкеты составила от 2,4 до 18,8 % по всей выборке. Чаще всего (в 18,8 % случаев) респонденты отвечали положительно на первый вопрос анкеты: «Было ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание в течение последнего года?» 16,2 % респондентов отметили, что просыпались с чувством тяжести в грудной клетке за последний год. На третьем месте по популярности – вопрос о пробуждении в течение последнего года от приступа сильного кашля, на который утвердительно ответили 15,1 % опрошенных людей. Реже всего респонденты дали утвердительные ответы на вопросы о наличии приступов удушья за последний год (4,2 %) и о постоянном приеме противоастматических препаратов (2,4 % ответов). Из всех опрошенных респондентов на все вопросы анкеты положительно ответили 47 человек (1,7 %), из них 10 мужчин (0,9 %) и 37 женщин (2,1 %,  $p < 0,01$ ). Частота АПС была достоверно выше у женщин, чем у мужчин, а распространенность симптомов БА увеличивалась с возрастом и достигала максимума в старших возрастных группах.

Из 2816 человек, участвующих в скрининговом анкетировании, выявлено 529 человек (18,8 %), у которых предполагалось наличие БА. Обследовано 367 человек (69,4 %), явившихся на прием к врачу. Диагноз БА установлен у 181 человека, из них у 51 мужчины (28,2 %) и 130 женщин (71,8 %) в возрасте от 15 до 78 лет. Средний возраст пациентов составил  $40,57 \pm 1,28$  года. Из всех выявленных при обследовании больных у 56,4 % диагноз БА был верифицирован впервые, а у 43,6 % установлен ранее. 54 % опрошенных ранее не обращались за медицинской помощью,

а 46 % периодически обращались к врачу, но диагноз БА своевременно не был верифицирован. У большей части пациентов, отвечавших положительно на вопросы анкеты ECRHS, при обследовании не выявлено БА. Это касается пациентов старше 50 лет, у которых респираторные симптомы были связаны с наличием хронической обструктивной болезни легких и патологией сердечно-сосудистой системы.

Распространенность БА среди взрослого населения г. Новосибирска по данным эпидемиологического исследования составила 6,4 % (см. таблицу). Показатель распространенности БА среди женщин статистически достоверно выше, чем среди мужчин ( $p < 0,01$ ). Анализ распространенности БА в зависимости от возраста показал, что наиболее часто она встречается у лиц молодого возраста, а наиболее редко – у пациентов старше 60 лет, что втрое меньше, чем в младшей воз-

**Таблица**

*Распространенность бронхиальной астмы в зависимости от пола и возраста в открытой популяции*

| Возрастная группа, лет | Пол      | Число обследованных | Из них с БА |      |
|------------------------|----------|---------------------|-------------|------|
|                        |          |                     | <i>n</i>    | %    |
| 15–19                  | Мужчины  | 79                  | 6           | 7,6  |
|                        | Женщины  | 134                 | 16          | 11,9 |
|                        | Оба пола | 213                 | 22          | 10,3 |
| 20–29                  | Мужчины  | 159                 | 12          | 7,5  |
|                        | Женщины  | 215                 | 25          | 11,6 |
|                        | Оба пола | 374                 | 37          | 9,9  |
| 30–39                  | Мужчины  | 123                 | 9           | 7,3  |
|                        | Женщины  | 172                 | 20          | 11,6 |
|                        | Оба пола | 295                 | 29          | 9,8  |
| 40–49                  | Мужчины  | 167                 | 9           | 5,4  |
|                        | Женщины  | 299                 | 28          | 9,4  |
|                        | Оба пола | 466                 | 37          | 7,9  |
| 50–59                  | Мужчины  | 210                 | 7           | 3,3  |
|                        | Женщины  | 401                 | 19          | 4,7  |
|                        | Оба пола | 611                 | 26          | 4,3  |
| 60–69                  | Мужчины  | 180                 | 5           | 2,8  |
|                        | Женщины  | 290                 | 13          | 4,5  |
|                        | Оба пола | 470                 | 18          | 3,8  |
| 70 и старше            | Мужчины  | 138                 | 3           | 2,2  |
|                        | Женщины  | 249                 | 9           | 3,6  |
|                        | Оба пола | 387                 | 12          | 3,1  |
| Вся выборка            | Мужчины  | 1056                | 51          | 4,8  |
|                        | Женщины  | 1760                | 130*        | 7,4  |
|                        | Оба пола | 2816                | 181         | 6,4  |

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя мужчин статистически значимо при  $p < 0,01$ .



растной группе ( $p < 0,001$ ). Во всех возрастных группах распространенность БА выше у женщин, чем у мужчин. С возрастом показатель распространенности снижался как среди мужчин, так и среди женщин.

Изучение этиологической структуры БА показало, что преобладает эндогенная форма заболевания, которая диагностирована в 57,5 % случаев, смешанная форма БА наблюдается в 30,9 %, экзогенная – в 11,6 % случаев. Анализ клинических данных в зависимости от возраста показал, что в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет преобладали больные со смешанной формой БА, а в возрастных группах старше 50 лет – с эндогенной формой БА. Экзогенная форма БА диагностировалась преимущественно у молодых пациентов, тогда как в возрастном диапазоне от 50 лет данная форма не встречалась ни у одного пациента.

В структуре всех выявленных больных при эпидемиологическом исследовании удельный вес БА легкого персистирующего течения составил 56,9 %, среднетяжелого течения – 38,7 %, тяжелого течения – 4,4 %. Среди больных с впервые выявленной БА в 79,4 % случаев установлена БА легкого персистирующего и только в 20,6 % случаев – среднетяжелого течения. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов в возрасте до 30 лет в основном диагностировалась БА легкого персистирующего течения, у пациентов среднего возраста – среднетяжелого течения, старше 50 лет – среднетяжелого и тяжелого течения.

При сравнении показателей распространенности, полученных при эпидемиологическом скрининге, с показателями по данным обращаемости, выявлены значительные различия. Так, по данным регистра распространенность БА среди населения трех районов составляет 1,0 %, что в 6 раз меньше, чем при эпидемиологическом исследовании (6,4 %). Особенно демонстративны различия при сравнении структуры тяжести заболевания на популяционном уровне и среди больных, наблюдающихся в ЛПУ. По данным эпидемиологического исследования, преобладают больные БА с легкой степенью тяжести, тогда как среди пациентов, состоящих на учете в ЛПУ, большую часть составляют больные БА со средней и тяжелой степенью тяжести. Из этого следует, что в районах г. Новосибирска при эпидемиологическом скрининге выявлена высокая распространенность БА, превышающая показатели официальной медицинской статистики, что

свидетельствует о гиподиагностике БА преимущественно за счет легких форм заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность БА в открытой популяции среди взрослого населения г. Новосибирска по данным стандартизованного эпидемиологического исследования составила 6,4 % (среди мужчин – 4,8 %, среди женщин – 7,4 %), что превышает показатели официальной медицинской статистики в 6 раз и свидетельствует о гиподиагностике заболевания. В 56,4 % случаев БА диагностирована впервые.

2. Удельный вес эндогенной формы БА составляет 57,5 %, смешанной – 30,9 %, экзогенной – 11,6 %.

3. В структуре БА преобладают пациенты с легким и среднетяжелым персистирующим течением (95,6 %).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asthma / Eds.: F. Chung, L.M. Fabbri // Eur. Respir. Monograph. 2003. 23. 458 p.
2. Burney P. The changing prevalence of asthma? // Thorax. 2002. 57, suppl. 2. 36–39.
3. Demoly P., Gueron B., Annunziata K. et al. Update on asthma control in five European countries results of a 2008 survey // Europ. Resp. Rev. 2010. 116. 150–157.
4. Doyle Rodger Asthma worldwide // Sci. Amer. 2000. 282. 6. 19.
5. Fukutoni Y., Nakamura H., Kobayashi F. et al. Nationwide cross-sectional Population-Based study of the Prevalence of Asthma and Asthma symptoms among Japanese Adults // Int. Arch. Allergy Immunol. 2010. 153. 280–287.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2014 update. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
7. Neffen H., Fritscher C., Schacht F.C. et al. Asthma control in Latin America: the asthma insights and reality in Latin America (AJRLA) survey // Rev. Panam. Salud. Publica. 2005. 17. 191–197.
8. Shoper C., Glaser S., Obst A. et al. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population – longitudinal results from SHJP databased // J. Asthma. 2010. 47. 860–864.
9. Viegi G., Annesi I., Matteelli G. Epidemiology of asthma // Asthma. Eur. Respir. Monograph. 2003. 23. 1–25.

## **STUDY OF BRONCHIAL ASTHMA PREVALENCE IN NOVOSIBIRSK POPULATION**

**Tatyana Vladimirovna MANZHILEEVA, Lyudmila Nikolaevna MOZHINA,  
Lyubov Mikhaylovna KUDELYA, Lidiya Dmitrievna SIDOROVA,  
Elena Gennadyevna TIKHOMIROVA**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasniy av., 52*

---

Bronchial asthma is one of the most common diseases worldwide, imposing the substantial social burden. Prevalence of bronchial asthma in Novosibirsk tends to increase. With the purpose of early diagnostics of bronchial asthma, improvement of quality of life of patients in Novosibirsk the register of bronchial asthma was composed in 2000. The aim of research was to reveal the bronchial asthma prevalence in terms of the disease different risk factors and regional features, to reveal patients with bronchial asthma at an initial stage of the disease and to organize prophylaxis of bronchial asthma. The true prevalence of bronchial asthma has been determined as the result of specified registration program introduction that allowed to specify the demand of necessary medical specialized help and medicinal drugs, and also to increase the diagnostics, treatments and prophylaxis efficiency.

---

**Key words:** bronchial asthma, prevalence, registry.

---

***Manzhileeva T.V.** – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair,  
e-mail: manzhileeva@rambler.ru*

***Mozhina L.N.** – candidate of medical sciences, associate professor of the internal diseases chair*

***Kudelya L.M.** – doctor of medical sciences, professor, honored physician of the RF, head of pulmonological department, professor of the internal diseases chair, chief pulmonologist of the Novosibirsk region*

***Sidorova L.D.** – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, honored scientist, professor of the internal diseases chair*

***Tikhomirova E.G.** – candidate of medical sciences, associate professor of internal diseases chair*

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: БЕСКОНЕЧНЫЙ ДИАЛОГ

Елена Геннадьевна ТИХОМИРОВА, Любовь Михайловна КУДЕЛЯ,  
Лидия Дмитриевна СИДОРОВА, Людмила Николаевна МОЖИНА,  
Татьяна Владимировна МАНЖИЛЕЕВА

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630099, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выше у больных бронхиальной астмой (БА), чем в общей популяции. ГЭРБ может вызывать кашель и обострять течение БА. Механизм рефлюкс-ассоциированного хронического кашля включает микро- и макроаспирацию, повреждение гортани, рефлекс, опосредованные блуждающим нервом. Физиологические изменения при обострении БА, а также действие ряда медикаментов, применяемых при лечении астмы, могут ухудшать течение ГЭРБ. Проанализированы симптомы ГЭРБ и БА, выполнены функциональные тесты. Описаны типичные клинические симптомы ГЭРБ, сочетанной с БА. Определена взаимосвязь между респираторными симптомами и тяжестью ГЭРБ.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

В последнее десятилетие бронхиальная астма (БА) привлекает к себе повышенное внимание специалистов, что связано как с отчетливым увеличением частоты, утяжелением течения этой нозологии, ростом осложнений, так и с существенным прогрессом в ее диагностике и лечении. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость астмой достигла уровня 5 % среди взрослого населения, а среди детей – 10 % [11]. В то же время, несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии, полного контроля над клиническими проявлениями БА достичь до настоящего времени не удалось [2, 4, 7]. Результаты международного исследования AIRE (Asthma Insights and Reality Europe, 2000) показали, что в России 40 % больных отмечают утяжеление течения астмы за последнее десятилетие, 30 % не заметили изменений в динамике заболевания и только треть пациентов указала на улучшение самочувствия [7]. Исследование GOAL (Gaining Optimal Asthma control) установило, что только 5 % пациентов имеют полный контроль над симптомами астмы [7].

Среди широкого ряда причин неэффективного лечения БА отмечается негативное влияние на ее течение сопутствующих заболеваний. Причинами неполного контроля над течением БА служат ожирение, обструктивное апноэ во время сна, риниты или синуситы, хронический стресс или депрессия, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [3].

Особенно часто БА сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). По эпидемиологическим данным, ГЭРБ выявляется у 47–64 % детей и 33–90 % взрослых, страдающих БА [3, 5, 6, 12]. Роль гастроэзофагеального рефлюкса в развитии и персистенции симптомов БА остается неизвестной. С момента опубликования Кеннеди в 1962 г. наблюдений случаев сочетанного течения ГЭРБ и БА высказывается множество гипотез о механизмах взаимоотношения двух нозологий [10]. В настоящее время выделяют следующие механизмы развития БА у больных ГЭРБ: рефлексорная теория (стимуляция парасимпатических рецепторов дистальной части пищевода с развитием бронхоконстрикции) и рефлюксная теория (микроаспирация желудочного содержимого

*Тихомирова Е.Г.* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, e-mail: egtikhomirova@gmail.com  
*Куделя Л.М.* – д.м.н., проф., зав. пульмонологическим отделением, проф. кафедры внутренних болезней, главный пульмонолог Новосибирской области, заслуженный врач РФ  
*Сидорова Л.Д.* – д.м.н., проф., академик РАН, проф. кафедры внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ  
*Можина Л.Н.* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней  
*Манжилеева Т.В.* – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней

в трахею и бронхи приводит к гиперреактивности бронхов за счет усиления экссудативной реакции слизистой оболочки) [8, 9].

Существует предположение о возникновении ГЭРБ у больных с астмой в результате длительной медикаментозной терапии БА. Системные глюкокортикостероиды, теофиллины короткого действия, непродленные  $\beta_2$ -агонисты, используемые при отсутствии адекватной базисной терапии, снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Патология легочной системы приводит к изменению внутригрудного давления, вторичным дистрофическим изменениям диафрагмы и расширению его пищеводного отверстия, кроме этого бронхоспазм, сопровождающийся повышением тонуса *n. vagus*, может вызывать спазм продольной мускулатуры пищевода и приводит к подтягиванию кардии в заднее средостение и нарушению моторной активности пищевода [5, 6, 8].

Таким образом, в понимании природы взаимоотношений БА и ГЭРБ до сих пор существуют проблемы и противоречия, вследствие чего литературные источники дают лишь фрагментарную картину. При БА, сочетанной с ГЭРБ, практически не изучены механизмы легочно-пищеводных взаимодействий, отсутствуют критерии раннего выявления ГЭРБ при БА, нет сведений о диагностически значимых критериях течения сочетанной патологии, не отработаны программы лечения. В связи с этим представляется актуальным изучить особенности клинического течения сочетанной патологии, разработать диагностические и лечебные программы.

Цель исследования – выявить клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 170 больных БА в возрасте от 18 до 79 лет, которые были разделены на две группы: I группу (основная) составили 100 больных БА, сочетанной с ГЭРБ, II группу (сравнения) – 70 больных с изолированным течением БА. Среди пациентов I группы было 59 % женщин и 41 % мужчин. Средний возраст составил  $50,7 \pm 10,9$  года. Во II группе было 33 женщины (47,1 %) и 37 мужчин (52,9 %), средний возраст –  $42,2 \pm 13,3$  года (достоверно меньше, чем в I группе). Группы исследования были сопоставимы по длительности заболевания БА: в I группе она составила  $8,88 \pm 8,7$  года, во II –  $8,34 \pm 7,6$  года ( $p = 0,09$ ).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выполняли по стандартной методике соответственно требованиям ATS Standardization of Spirometry на аппарате Master Scope («Erich Jaeger», Германия). Для определения интенсивности воспалительных изменений бронхов проводили бронхологическое исследование фибро-бронхоскопом фирмы «Olympus» марки BF-P30 (Япония). Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполняли с использованием прибора GF-B3 (фирма «Olympus», Япония). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на цифровом аппарате фирмы «Philips» Диагност 94 (Германия).

Нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий данных с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента, в иных случаях – критерий Манна–Уитни. Анализ качественных признаков проводился с расчетом непараметрического критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для данных с нормальным распределением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены клинические проявления сочетанного и изолированного течения БА у 170 пациентов [1]. Приведен анализ данных опроса, анамнеза и объективного исследования больных. В основной группе отмечено преобладание пациентов с эндогенным вариантом течения БА (63 %). Смешанная БА (эндогенная и экзогенная) диагностирована у 37 % больных. В группе сравнения БА чаще носила смешанный характер (55,7 % пациентов;  $p = 0,015$ ), у 37,1 % исследуемых диагностирован эндогенный вариант БА, у 7,2 % – изолированный экзогенный вариант БА.

Тяжелое течение БА статистически чаще отмечалось в I группе (60 % больных,  $p < 0,001$ ). У 43 исследуемых II группы (61,4 %) зарегистрирована БА средней степени тяжести, в основной группе – у 40 % больных ( $p < 0,001$ ). БА легкой степени тяжести зафиксирована только у пациентов группы сравнения (4,2 %;  $p = 0,03$ ). Показателем трудноконтролируемого течения БА в I группе служит потребность в терапии системными стероидами, которая сформировалась у 35 % пациентов, почти в три раза превышая



количество таких больных в группе сравнения (14,3 %;  $p = 0,01$ ). О тяжести течения БА в основной группе может свидетельствовать большая частота развития астматического статуса (8 % при 1,4 % пациентов группы сравнения,  $p = 0,05$ ). Легочно-сердечная недостаточность чаще регистрировалась у больных этой группы ( $p = 0,05$ ). Не отмечено статистически значимых различий у пациентов обеих групп по частоте возникновения дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. Необходимо отметить меньшую частоту у больных сочетанного течения наследственной предрасположенности к развитию БА и других бронхолегочных заболеваний. В основной группе она прослежена у 22 % больных, а в группе сравнения – у 37,1 % пациентов ( $\chi^2 = 3,94$ ,  $p = 0,04$ ).

Около трети пациентов из общего числа обследованных обеих групп были активными курильщиками. В I группе курили 19 человек (27,1 %), индекс курящего человека (ИКЧ) составил  $149,5 \pm 63,4$ . Во II группе ИКЧ был равен  $192,6 \pm 110,6$ , статистически не отличаясь от такового в I группе ( $p = 0,21$ ). ИКЧ находился в тесной корреляционной связи с полом обследуемых: больше курили мужчины ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ), реже – женщины ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,01$ ).

Ведущими жалобами у пациентов обеих исследуемых групп являлись приступы удушья, причем отмечалось преобладание ночных приступов удушья у пациентов I группы ( $p < 0,001$ ). У 87 % больных дневные приступы удушья с частотой от 2 до 6–8 раз в сутки сочетались с ночными приступами. Частота дневных приступов коррелировала с частотой ночных приступов ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,01$ ), длительностью БА ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,05$ ), частотой госпитализаций ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,01$ ). Достаточно часто отмечались продуктивный кашель, одышка. Дистантные хрипы отмечали две трети пациентов I группы (75 %) и 68,5 % больных из II группы ( $p < 0,001$ ). У больных I группы кашель был постоянным (41 %), чаще в ночные и утренние часы, в отличие от пациентов II группы, где он чаще встречался в дневное время ( $p < 0,01$ ). При этом слизистый характер мокроты отмечен у 40 % больных, а слизисто-гнойный – у 25 % пациентов двух групп. Гнойный характер мокроты встречался чаще во II группе (20,5 %;  $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание количество выделенной мокроты у пациентов I группы, особенно в утренние часы – у большинства больных оно варьировало от 50 до 100 мл в сутки (59 %), превышая такие показатели во II группе (34,3 %;  $p = 0,02$ ).

Анализ анамнестических данных позволил установить, что у 32 % больных основной группы симптомы ГЭРБ предшествовали развитию БА, а

у 68 % пациентов развились на фоне существующей БА.

Необходимо отметить появление в I группе симптомокомплекса жалоб, связанных с сопутствующей патологией верхнего отдела ЖКТ. Всех пациентов (100 %) беспокоила изжога с частотой от ежедневной до 2 раз в неделю и реже. Чувство тяжести в желудке после еды отмечалось у 59 % пациентов, отрыжка – у 70 % больных, чувство «кома» в горле – у 56 % исследуемых, боли в эпигастрии – у 84 %, дисфония – у 27 %, икота – у 24 %, тошнота, слюнотечение – у 21 % больных. Считаем важным отметить, что давность этих жалоб колебалась от нескольких месяцев до 20 лет ( $4,5 \pm 3,3$  лет), в большинстве своем оставаясь без необходимой медикаментозной коррекции. Изжога купировалась частым приемом антацидов (40 %) и/или пищевой соды (41 %), лишь небольшая часть больных принимала  $H_2$ -блокаторы или ингибиторы протонной помпы (14 %). В группе изолированного течения изжога с частотой менее 1 раза в неделю отмечалась лишь у четырех пациентов (5,7 %), только десятую часть беспокоили боли в эпигастрии. Достаточно частой жалобой было ощущение «кома» в горле (25,7 %).

У пациентов I группы частота обострений БА в год была больше, чем во II группе (соответственно  $3,8 \pm 2$  и  $2,6 \pm 1,6$ ;  $p < 0,001$ ). Больные I группы чаще нуждались в стационарном лечении по сравнению с пациентами II группы. Количество госпитализаций в I группе в полтора раза превышало аналогичный показатель во II группе (соответственно  $2,05 \pm 1,1$  и  $1,45 \pm 0,7$  в год,  $p < 0,001$ ).

У пациентов основной группы чаще регистрировался индекс массы тела (ИМТ) более  $25 \text{ кг/м}^2$ . Так, избыточный вес (ИМТ  $25–27,9 \text{ кг/м}^2$ ) диагностирован у 23 % больных, ожирение I степени (ИМТ  $28–30,9 \text{ кг/м}^2$ ) – у 19 % больных I группы и только у 5,7 % пациентов II группы ( $p = 0,01$ ). Ожирение II степени (ИМТ  $31–35,9 \text{ кг/м}^2$ ) было у 18 % исследуемых I группы, III степени – у 8 % больных I группы и лишь у 1,4 % исследуемых II группы ( $p = 0,04$ ). Ожирение IV степени зафиксировано у одной пациентки в группе сочетанного течения. Напротив, у пациентов II группы чаще отмечался пониженный вес – 8,5 % больных имели ИМТ меньше  $19,5 \text{ кг/м}^2$ . Значение ИМТ находилось в корреляционной связи с полом исследуемых. Чаще ожирением страдали женщины ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,01$ ).

Изучение особенностей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ включало в себя спирографическое и бодиплетизмографическое исследова-

ние, пробу с бронхолитиком, пикфлоуметрию и было проведено всем обследованным пациентам. У большинства пациентов (97 %) основной группы отмечено снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость. При этом у 72 % больных имело место сочетание рестриктивных и обструктивных нарушений. В группе сравнения отмечались преимущественно обструктивные нарушения ФВД ( $p = 0,03$ ). Средние значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость ( $FEV_1 = 63,4 \pm 27,01$  %,  $PEF = 54,8 \pm 25,4$  %,  $FEV_{25} = 47,5 \pm 29,1$  %,  $FEV_{75} = 37,8 \pm 27,7$  %), у больных основной группы убедительно демонстрируют эти нарушения, причем данные ФВД были статистически значимо ниже, чем у больных группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Наиболее существенные различия касались результатов измерения объема форсированного выдоха за 1 с. Следует отметить, что показатели  $FEV_1$ ,  $PEF$ ,  $FEV_{25,75}$  подвергались большому индивидуальным колебаниям. Бронхиальная обструкция может приводить к изменению воздушности легких и повышению бронхиального сопротивления. Основным проявлением гипервоздушности легких является увеличение общей емкости легких (TLC), которая была значительно больше у больных основной группы ( $p = 0,02$ ). Для синдрома гипервоздушности характерно также возрастание величины остаточного объема (RV), которая у больных основной группы превышала величину RV больных группы сравнения ( $p = 0,04$ ). Также для оценки изменений дыхательных путей определяли общее бронхиальное ( $R_{tot}$ ) и специфическое сопротивление (SR), которые у больных БА, сочетанной с ГЭРБ, оказались больше, чем у пациентов группы сравнения ( $p = 0,05$ ).

В основной группе положительная бронхолитическая проба отмечена у 58 % обследуемых, отрицательная – у 41 %, парадоксальная – у 1 %. В группе сравнения чаще отмечалась положительная проба (67,1 % пациентов;  $p = 0,01$ ) и реже, чем у больных основной группы, зафиксирована отрицательная проба (25,7 % больных;  $p = 0,04$ ), у 7,1 % больных – проба парадоксальная ( $p = 0,03$ ).

Проведенное бронхологическое исследование выявило значительные изменения в бронхиальном дереве у пациентов основной группы: катаральный эндобронхит I степени выявлен у половины больных, II степени – у 27 %, значительно реже встречался катарально-гнойный эндобронхит (умеренно выраженный I степени диагностирован у 5 % пациентов, катараль-

но-гнойный выраженный II степени у – 2 %). У больных с катарально-гнойным эндобронхитом бронхиальный секрет локализовался на ограниченных участках, в основном в просвете базальных бронхов. В 16 % наблюдений диагностирован диффузный деформирующий атрофический эндобронхит. Воспалительный процесс носил распространенный характер (у 75 % больных выявлен диффузный эндобронхит) и проявлялся развитием у всех больных гиперемии и отека слизистой оболочки с образованием слизистого (81 %), слизисто-гнойного (5 %) и гнойного (2 %) секрета в просвете бронхов. Бронхиальная обструкция выявлена у 35 % больных. Более выраженные изменения бронхиального дерева отмечены при тяжелой степени течения БА, а также при гормонозависимом варианте. Изменения бронхиального дерева у больных группы сравнения характеризовались большей частотой развития гнойного воспаления: катарально-гнойный эндобронхит I степени диагностирован у 14 человек (20 %,  $p = 0,002$ ), II степени – у восьми (11,4 %,  $p = 0,01$ ), реже встречались атрофические изменения (атрофический эндобронхит выявлен у 5,7 % пациентов,  $p = 0,05$ ). У 28 больных (40 %,  $p = 0,1$ ) был выявлен катаральный эндобронхит I степени, у 16 больных (22,9 %,  $p =$ ) – катаральный эндобронхит II степени. Кровоточивость слизистой оболочки бронхов в два раза чаще встречалась у пациентов I группы, чем во II группе (42 и 22,5 % больных соответственно).

Рентгенологическое исследование выявило значительные изменения у большинства больных БА основной группы. Часто обнаруживались такие рентгенологические признаки, как усиление легочного рисунка (78 %), его деформация (64 %). Признаки эмфиземы легких диагностированы у 68 % пациентов, пневмосклероза – у 73 % исследуемых. У ряда больных отмечены изменения корней бронхов – деформация, уплотнение, жесткость корней бронхов. Во II группе эмфизема легких была у 58,6 % пациентов, пневмосклероз диагностирован в 60 % случаев. Рентгенологические изменения отсутствовали лишь у 17 % больных основной группы, тогда как в группе сравнения они не зафиксированы у 28,6 % исследуемых. Таким образом, установлено, что патологический процесс при БА, сочетанной с ГЭРБ, захватывает бронхиальную и интерстициальную ткани и ведет к формированию основных морфологических проявлений: пневмофиброз, пневмосклероз, эмфизема легких.

Мы рассматривали эндоскопическую диагностику рефлюкс-эзофагита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы как скрининговый метод,

показанный всем пациентам, даже с минимальными клиническими симптомами. По эндоскопическим данным у 76 % больных основной группы диагностированы изменения пищевода. У 24 % исследуемых не было видимых эндоскопических изменений пищевода, несмотря на яркую клиническую симптоматику. У 62 % пациентов выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит, который характеризовался гиперемией и отеком слизистой оболочки в дистальном отделе пищевода, а у 14 % больных воспалительные изменения сопровождались образованием множественных поверхностных эрозий. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы встречалась у 46 % больных.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями БА, сочетанной с ГЭРБ, являются: большее количество обострений БА в год ( $3,8 \pm 2$ ;  $p = 0,001$ ), частая потребность в стационарном лечении ( $2,5 \pm 1,1$  раза в год;  $p < 0,001$ ), преобладание эндогенного (63 % больных;  $p = 0,03$ ) и отсутствие экзогенного варианта, формирование гормонозависимости (35 % больных;  $p = 0,01$ ), тяжелая степень тяжести течения БА (60 %;  $p = 0,001$ ), меньшая наследственная предрасположенность к бронхолегочным заболеваниям (22 %;  $p = 0,04$ ), при этом ведущими жалобами являются ночные приступы удушья с эпизодами ночного кашля (87 % больных;  $p = 0,05$ ).

2. Функциональными особенностями при сочетанной патологии являются преобладание нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу (рестриктивные и обструктивные), повышение бронхиального сопротивления и статических объемов.

3. Наиболее частыми эндоскопическими проявлениями ГЭРБ у больных БА были признаки катарального эзофагита (62 %), реже диагностировались эрозивные изменения слизистой пищевода А стадии (14 %), у 24 % исследуемых выявлен эндоскопически негативный вариант ГЭРБ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тихомирова Е.Г. Особенности течения бронхиальной астмы, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006.
2. Bateman E.D., Homer A., Bousquet J. et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma control Study Pedersen for the Goal // Am. J. Respirat. Crit. Care Med. 2004. 170. 836–844.
3. Boulet L.P. Influence of comorbid conditions on asthma // Eur. Respir. J. 2009. 33. 897–906.
4. Demoly P., Gueron B., Annunziata K. et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey // Eur. Respir. Rev. 2010. 19. 150–157.
5. Goodall R.G.R., Earis J.E. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux // Torax. 1981. 36. 116–121.
6. Field S.K. Gastroesophageal reflux and asthma: are they related? // J. Asthma. 1999. (36). 631–634.
7. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al. The status of asthma control in the U.S. adult population // Allergy Asthma Proc. 2009. 30. 529–533.
8. Harding S.M. Gastroesophageal reflux and asthma // www.uptodate.com. Accessed August 6, 2008.
9. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-esophageal reflux disease and asthma: a systematic review // Gut. 2007. 56. 1654–64.
10. Kennedy J.H. 'Silent' gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications // Dis. Chest. 1962. 42. 42–45.
11. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; October 2007. NIH Publication No. 08-5846. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf. Accessed September 1, 2008.
12. Parsons J.P., Mastronarde J.G. Gastroesophageal reflux disease and asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. 16. (1). 60–3.

## **BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ENDLESS DIALOGUE**

**Elena Gennadyevna TIKHOMIROVA<sup>1</sup>, Lyubov Mikhaylovna KUDELYA<sup>1</sup>,  
Lidiya Dmitrievna SIDOROVA<sup>1</sup>, Lyudmila Nikolaevna MOZHINA<sup>1</sup>,  
Tatyana Vladimirovna MANZHILEEVA<sup>1</sup>**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) is higher in patients with bronchial asthma (BA) than in the general population. GERD can cause coughing and aggravate asthma. The mechanism of reflux associated chronic cough includes micro and macro aspiration, larynx damage and reflexes mediated by the vagus nerve. Physiological changes under asthma exacerbations as well as the effect of some medicines used for asthma treatment may worsen GERD. The symptoms of GERD and asthma have been analyzed; functional tests have been carried out. The typical clinical symptoms of GERD combined with asthma have been described. The relationship between respiratory symptoms and severity of GERD has been determined.

---

**Key words:** bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease.

*Tikhomirova E.G. – candidate of medical sciences, associate professor of internal diseases chair,  
e-mail: egtikhomirova@gmail.com*

*Kudelya L.M. – doctor of medical sciences, professor, honored physician of the RF, head of pulmonological department, professor of the internal diseases chair, chief pulmonologist of the Novosibirsk region*

*Sidorova L.D. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, honored scientist, professor of the internal diseases chair*

*Mozhina L.N. – candidate of medical sciences, associate professor of the internal diseases chair*

*Manzhileeva T.V. – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair*



## ПОЗДНОВОЗНИКШАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Любовь Михайловна КУДЕЛЯ<sup>1,2</sup>, Лидия Дмитриевна СИДОРОВА<sup>1</sup>,  
Людмила Николаевна МОЖИНА<sup>1</sup>, Елена Геннадьевна ТИХОМИРОВА<sup>1</sup>,  
Татьяна Владимировна МАНЖИЛЕЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Проведено клиническое, функциональное и иммунологическое обследование 452 пациентов с бронхиальной астмой, которые были разделены на две группы: 286 больных с началом развития заболевания после 40 лет, т.е. больные с поздней астмой (ПА), и 166 больных с дебютом астмы до 40 лет. Исследование показало, что ПА имеет более тяжелое, нестабильное и нередко атипичное течение. Характерным признаком ПА является развитие эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента. Спектр иммунологических расстройств при ПА отличается от такового при астме с более ранним дебютом, что свидетельствует о различных иммунопатологических механизмах их развития и дает возможность использовать иммунологические методы для уточнения диагноза. Определены диагностические и прогностические маркеры ПА. С учетом клиничко-функциональных и иммунологических особенностей разработаны лечебные программы.

**Ключевые слова:** поздняя астма, цитокины, иммунный статус, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж.

Согласно определению, данному GINA 2015, бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением воздухоносных путей и проявляющееся повторными эпизодами свистящих хрипов, одышкой, чувством заложенности в груди и кашлем, во время которых отмечается генерализованная, вариабельная бронхиальная обструкция. Основное слово в данной дефиниции – это гетерогенность, которая проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. В настоящее время выделяют достаточно большое число фенотипов БА: атопическая, астма физического усилия, профессиональная, астма курильщиков, аспириновая, дисгормональная, в сочетании с ХОБЛ и другие. Каждый фенотип имеет свои особенности течения, прогноза и требует назначения терапии с учетом этих особен-

ностей. Персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является крайне важным для достижения и поддержания контроля заболевания.

Важность выделения фенотипа астмы с поздним дебютом или поздняя астма (ПА) определяется возрастом числа больных с данным фенотипом, что связано с увеличением продолжительности жизни. До недавнего времени дискутировалась сама возможность возникновения БА в возрасте старше 40 лет, теперь же данная нозологическая единица завоевала прочное место в структуре патологии старшего возраста [1–3, 5]. В современных зарубежных классификациях, основанных на фундаментальных исследованиях, этиологических и патогенетических механизмах, формирующих заболевание, ПА относят к эндогенной форме астмы. В нашей стране ПА чаще всего трактуется как астма смешанного генеза,

*Куделя Л.М. – д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. пульмонологическим отделением, проф. кафедры внутренних болезней, главный пульмонолог Новосибирской области*

*Сидорова Л.Д. – академик РАН, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, проф. кафедры внутренних болезней*

*Можина Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней*

*Тихомирова Е.Г. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней*

*Манжилеева Т.В. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней*

т.е. формирующаяся под влиянием нескольких патогенетических механизмов [1, 5]. Однако четких представлений о том, какие механизмы участвуют в формировании ПА и определяют особенности ее течения, в настоящее время нет. Нет единого мнения о значении аллергии и IgE-опосредованных реакций в генезе данного заболевания, неоднозначна и роль персистирующей бронхолегочной инфекции в формировании поздновозникшей астмы [6, 9, 22, 25].

Своеобразие клинической картины ПА, особенность бронхообструктивного синдрома, полиморбидность и наличие синдрома отягощения затрудняют раннюю диагностику, ограничивают возможности лекарственной терапии, являясь причиной недостаточно эффективной терапии, и значительно ухудшают прогноз. Это диктует необходимость определения диагностических и прогностических критериев ПА и разработки патогенетически обоснованных лечебных программ с учетом всех ее особенностей.

Цель исследования – изучение особенностей течения поздней астмы с определением диагностических и прогностических маркеров заболевания, оптимизация лечения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 452 больных БА, которые были разделены на группы: 1-я группа – 286 пациентов с началом развития заболевания после 40 лет, т.е. больные с ПА; 2-я группа – 166 человек с дебютом астмы до 40 лет [2, 3]. Всем больным проводилось клиническое обследование; исследование функции внешнего дыхания согласно международным стандартам [15], бронхологическое исследование; исследование системного и местного иммунитета; исследование цитокинового статуса – содержания IL-4, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах (БАС); цитологическое исследование мокроты. Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики – описательная статистика, дисперсионный анализ, корреляционный анализ, дискриминантный анализ по Кульбаку–Рао–Ефимову, метод главных компонентов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Между больными 1-й и 2-й групп выявлены значительные различия по длительности заболевания, и этот признак мы считаем определяющим при анализе всех особенностей течения ПА. У больных ПА длительность заболевания была в 2,5 раза меньше, чем у лиц больных 2-й группы.

Среди больных ПА преобладали люди с давностью заболевания менее 5 лет (53 %), тогда как во 2-й группе большинство составили пациенты с давностью заболевания более 10 лет (64 %). Анализируя клиническое течение ПА, необходимо отметить атипичность и стертость течения заболевания. Очерченные приступы удушья с типичной физикальной симптоматикой наблюдались у 76 % больных. Чаще на первый план выступали эквиваленты приступа удушья – кашель (99 %) и одышка (98 %). Этиологическая значимость инфекционных возбудителей в обострении ПА подтверждалось экспекторацией в большом количестве слизисто-гнойной мокроты и наличием интоксикационного синдрома разной степени выраженности у 56 % больных ПА. Для ПА характерно изначально тяжелое течение. Тяжелое ( $f = 0,59$ ) и среднетяжелое ( $f = 0,37$ ) течение имели 96 % лиц с ПА. О нестабильности и тяжести заболевания свидетельствовали частые затяжные обострения (более 2 раз в год), способствующие раннему формированию у более трети пациентов гормонозависимости (на 2–3 год заболевания, реже – на 4–5 год), быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности, развитию легочно-сердечной недостаточности, приводящих к снижению работоспособности и ранней инвалидности больных. Среди больных ПА группу инвалидности имели 34 % пациентов при средней продолжительности заболевания около 5 лет [2, 3].

В формировании астмы с поздним началом важное значение имеет сочетанное воздействие аллергических и неаллергических факторов с преобладающей ролью последних и особенно хронической бронхолегочной инфекции. Наличие взаимосвязи приступа удушья или его эквивалентов с воздействием определенного аллергена отмечена у 39 % больных ПА, что несколько реже, чем у больных 2-й группы. На важную роль персистирующей бронхолегочной инфекции в формировании ПА указывало преобладание в 1-й группе больных с эндогенной формой (61 %), у 35 % больных эндогенная форма сочеталась с экзогенной.

Характерной чертой ПА явилась мультиморбидность, т.е. сочетание с другими заболеваниями. В группе ПА практически все больные ( $f = 0,97$ ) имели два и более сопутствующих заболевания [4]. Коэффициент сочетаемости для ПА составил 3,7. Наиболее часто пациенты с ПА страдали острыми и хроническими респираторными инфекционными заболеваниями ( $f = 0,97$ ), которые предшествовали развитию ПА или сочетались с ней. Частота аллергических заболеваний была несколько ниже, чем у больных 2-й группы.

( $f = 0,47$ ). Частое сочетание ПА с заболеваниями пищеварительной ( $f = 0,82$ ) и сердечно-сосудистой систем ( $f = 0,42$ ) можно объяснить наличием выраженной гипоксии и влиянием применяемых противоастматических препаратов.

Частое развитие ПА на отягощенном легочном фоне накладывало свои особенности на развитие бронхообструктивного синдрома. Исследования функции внешнего дыхания показали, что у 97,78 % больных ПА ( $p < 0,05$ ) отмечено снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, при этом у 136 пациентов ( $f = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) имело место сочетание рестриктивных и обструктивных нарушений. Величины показателей, характеризующих бронхиальную проходимость (FEV1, PEF, FEF75 %, FEF50 %, FEF25 %), у больных ПА были достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы. Более выраженные изменения у больных ПА касались показателей, характеризующих проходимость мелких и средних бронхов. Величины FEF75 и FEF50 у больных ПА были достоверно ниже, чем у лиц 2-й группы ( $p < 0,01$ ). Основным проявлением гипервоздушности легких или увеличения их воздухонаполненности является повышение величин TLC и RV, значение которых у больных ПА было значительно выше, чем у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Максимальное увеличение TLC и RV отмечено у больных с тяжелым течением заболевания и при эндогенной форме. Возрастание величины RV у больных астмой большинство исследователей объясняют повышенным экспираторным коллапсом бронхов. При тяжелом приступе астмы резко выраженная гипервоздушность уже не способна существенно снижать бронхиальное сопротивление. У больных ПА величины Rtot и SR были значительно выше, чем у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ) и в контроле ( $p < 0,001$ ). Отмечена прямая зависимость повышения бронхиального сопротивления от степени тяжести ПА – максимальные уровни Rtot и SR определены у больных ПА с тяжелой степенью ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Анализ паттернов отклонений у больных ПА в зависимости от степени тяжести показал, что при легкой степени преобладали обструктивные нарушения, по мере прогрессирования заболевания увеличивалась частота сочетания обструктивных и рестриктивных нарушений.

Известно, что хроническое воспаление при БА является ключевым элементом прогрессирования заболевания [14, 18, 19]. Проведенное бронхологическое исследование выявило значительные изменения в бронхиальном дереве у больных ПА. При ПА воспалительный процесс носил, как правило, распространенный характер (у 85,48 % больных ПА выявлен диффузный эн-

добронхит) и характеризовался развитием у всех пациентов гиперемии и отека слизистой бронхов с образованием слизистого (73 %), слизисто-гнойного (23 %) и гнойного (4 %) секрета в просвете бронхов, что приводило к увеличению реактивности бронхиального дерева вследствие десквамации эпителия и развитию бронхиальной обструкции. Отмечена прямая зависимость интенсивности гиперемии, отека и инъецированности слизистой бронхов от степени тяжести и формы БА – более выраженные изменения отмечены при тяжелой степени, а также при гормонозависимой форме. Бронхиальная обструкция выявлена у всех больных ПА, будучи выраженной у 22,58 % пациентов, частота ее развития была максимальной при тяжелой степени ( $f = 0,31$ ) и при эндогенной форме БА ( $f = 0,27$ ). Об интенсивности воспалительного процесса в бронхах при ПА свидетельствовал тот факт, что в 1-й группе преобладали больные со 2-й степенью активности эндобронхита – 56,45 % ( $p < 0,01$ ), наиболее часто 2-я степень эндобронхита диагностировалась при тяжелой степени ( $f = 0,62$ ) и при гормонозависимой форме ( $f = 0,68$ ). Наибольшую значимость для оценки выраженности воспалительного процесса в бронхах имеет индекс активности эндобронхита (ИАЭ), который у больных ПА был достоверно выше, чем у больных 2-й группы ( $p < 0,01$ ).

Для ПА характерно более выраженное нарушение иммунного статуса – снижение общей популяции Т-лимфоцитов за счет уменьшения количества как Т-хелперов, так и Т-супрессоров с более значительным дефицитом последних, уменьшение содержания NK-клеток и нарушение гуморального звена системного иммунитета – дисбаланс иммуноглобулинов (тенденция в повышению IgM и снижению IgG) и снижение содержания C3 и C4 [20, 21, 23, 24]. Отмечена роль IgE-опосредованных реакций в генезе ПА. Концентрация IgE в сыворотке крови больных ПА была несколько меньше, чем у больных 2-й группы, тогда как по частоте выявления повышенного уровня IgE 1-й и 2-й групп практически не различалась ( $f = 0,65$  и  $f = 0,7$  соответственно).

Выявлены цитокиновые диссоциации у больных ПА (табл. 1) – сывороточное содержание ИЛ-4 и TNF- $\alpha$  было выше, чем у пациентов 2-й группы, при этом концентрация IFN- $\gamma$  у больных ПА имела тенденцию к снижению, что свидетельствовало о сдвиге баланса Th1/Th2 в сторону Th2, более выраженном у больных с тяжелым течением ПА. Перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь ответа, когда активация антигенспецифических Т-лимфоцитов может происходить при отсутствии антигена

Таблица 1

## Показатели цитокинового статуса

| Содержание цитокина, пг/мл | 1-я группа (n = 20) | 2-я группа (n = 16) |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| IL-4                       | 247,15 ± 83,77      | 19,36 ± 10,01*      |
| TNF-α                      | 106,06 ± 11,56      | 80,76 ± 22,555*     |
| IFN-γ                      | 20,635 ± 9,097      | 29,194 ± 20,063     |

Примечание. Здесь и в табл. 2 \* – отличие от величины соответствующего показателя 1-й группы статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Показатели иммунологического исследования БАС

| Показатель              | 1-я группа (n = 20)       | 2-я группа (n = 16)        |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Содержание ИЛ-4, пг/мл  | 398,545 ± 102,948         | 636,929 ± 261,607*         |
| Содержание TNF-α, пг/мл | 20,797 ± 5,479            | 20,853 ± 4,526             |
| Содержание IFN-γ, пг/мл | 17,586 ± 7,860            | 28,863 ± 7,960*            |
| Содержание IgA, мг/мл   | 0,129 ± 0,012<br>(n = 21) | 0,220 ± 0,010*<br>(n = 18) |
| Содержание IgM, мг/мл   | 0,114 ± 0,007             | 0,096 ± 0,009              |
| Содержание IgG, мг/мл   | 0,567 ± 0,054             | 0,956 ± 0,066*             |
| Содержание ЦИК, ед.     | 39,000 ± 0,720            | 21,187 ± 2,230*            |
| Содержание С3, мг/мл    | 0,056 ± 0,004             | 0,062 ± 0,006              |
| Содержание С4, мг/мл    | 0,0100 ± 0,0003           | 0,0200 ± 0,0080            |

(аллергена), является иммунопатологической основой ПА [16, 17, 20]. При этом возрастает роль инфекционных агентов, физических и химических факторов окружающей среды, способных за счет раздражения клеток эпителия дыхательных путей и макрофагов вызывать продукцию цитокинов, формирующих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани.

Важное значение в развитии и поддержании воспаления при БА имеют цитокины, которые продуцируются многими клетками – эозинофилами, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами [7, 8, 10, 13]. Наиболее важное значение при БА имеют IL-4 и TNF-α. Именно эти цитокины определяют цитологический тип воспаления в бронхах при БА. Так, поддержание «эозинофильного» воспаления в бронхиальном дереве связано преимущественно с локально выделяемыми (и обнаруживаемыми в БАС и периферической крови) IL-4 и IL-5 [11–13]. «Нейтрофильное» воспаление имеет место при БА в случае длительного течения заболевания, когда присоединяется бактериальная инфекция, и сопровождается высоким уровнем в тканях и бронхиальном секрете цитокинов воспаления IL-1 и TNF-α, что приводит к усилению локальных и системных признаков острого воспаления.

У больных ПА при исследовании клеточного состава БАС определен эозинофильно-нейтрофильный тип воспаления с преобладанием ней-

трофилов. Это объясняет особенность дисбаланса цитокинов при ПА. Содержание IL-4 и IFN-γ (в пересчете на общий белок в БАС) было ниже, чем у больных 2-й группы, а концентрация TNF-α не отличалась от значений 2-й группы (табл. 2). У больных 2-й группы максимальный уровень этих цитокинов отмечен при средней степени. Содержание TNF-α в БАС у больных ПА не зависело от тяжести заболевания. Содержание IgA и IgG и циркулирующих иммунных комплексов в БАС больных ПА было существенно меньше, чем у пациентов 2-й группы ( $p < 0,001$ ), по концентрации компонентов комплемента С3 и С4 группы не различались.

## ВЫВОДЫ

1. В формировании ПА имеет значение сочетанное воздействие аллергических и неаллергических факторов с преобладающей ролью последних и особенно хронической персистирующей бронхолегочной инфекции.

2. Для ПА характерно изначально тяжелое, нестабильное и нередко атипичное течение с частыми затяжными обострениями, раннее формирование гормонозависимости и развитие быстро прогрессирующей дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, приводящих к инвалидизации больных, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих диагностику и



ограничивающих возможности лекарственной терапии.

3. Поздняя астма характеризуется выраженным нарушением бронхиальной проходимости генерализованного характера, проводящим к увеличению бронхиального сопротивления и статических объемов. Характерной особенностью бронхообструктивного синдрома при ПА является его слабая обратимость, обусловленная незначительной ролью бронхоспазма, преобладанием отечно-секреторного компонента, развитием необратимых структурных изменений в стенке бронхов (ремоделирование) и резистентности адreno-рецепторов к симпатомиметикам.

4. Спектр иммунологических нарушений при ПА отличается от такового при астме с более ранним дебютом, что свидетельствует о различных иммунопатологических механизмах их развития и дает возможность использовать иммунологические методы для уточнения диагноза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
2. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Можина Л.Н. и др. Влияние дебюта бронхиальной астмы на клинико-функциональные особенности ее течения // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (6). 85–87
3. Куделя Л.М. Поздняя астма – особенности клинического течения, иммунологические, функциональные и цитологические маркеры, оптимизация лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2002.
4. Сидорова Л.Д., Попова Н.В., Куделя Л.М. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы // Бюл. СО РАМН. 2011. 31. (1). 102–106.
5. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии // Пульмонология. 2001. (2). 6–11.
6. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update // Pharmacol. Rev. 1998. 50. 515–596.
7. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161. 1720–1745.
8. Gani F., Senna G., Piglia P. et al. Cytokines and asthma // Recent Prog. Med. 1998. 89. (10). 520–528.
9. Grigoraş A., Grigoraş C.C., Mihaescu T. et al. Neutrophilic inflammation-indicative of asthma severity // Pneumologia. 2010. 59. (1). 13–18.
10. Humbles A.A., Lloyd C.M., McMillan S.J. et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling // Science. 2004. 305. (5691). 1776–1779.
11. Kumar R.K., Webb D.C., Herbert C., Foster P.S. Interferon-gamma as a possible target in chronic asthma // Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2006. 5. (4). 253–256.
12. Kumar R.K., Yang M., Herbert C., Foster P.S. Interferon-gamma, pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma // Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2012. 11. (4). 292–297.
13. Jacoby D.B., Costello F.M., Fryer A.D. Eosinophil recruitment to the airway nerves // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. 107. (2). 200–210.
14. Mann B.S., Chung K.F. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy [Electronic resource] // Respir. Res. 2006. 7. URL: <http://respiratory-research.com/content/7/1/59>.
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. 26. 319–338.
16. Morgan A.J., Symon F.A., Berry M.A. et al. IL-4-expressing bronchoalveolar T cells from asthmatic and healthy subjects preferentially express CCR 3 and CCR 4 // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. 116. (3). 594–600.
17. Mukhopadhyay S., Hoidal J.R., Mukherjee T.K. Role of TNFα in pulmonary pathophysiology // Respir. Res. 2006. 7. (1). 125.
18. Nakagome K., Matsushita S., Nagata M. Neutrophilic inflammation in severe asthma // Int. Arch Allergy Immunol. 2012. 158, suppl. 1. 96–102.
19. Pepe C., Foley S., Shannon J. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. 116. (3). P. 544–549.
20. Robinson D.S. The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease // Chem. Immunol. 2000. 78. 50–61.
21. Roitt I.M. Immunology, physiology, pathology and clinic of bronchial asthma – London: Blackwell Scientific, 1999. 266 p.
22. Saeed W., Badar A., Hussain M., Aslam M. Eosinophils and eosinophil products in asthma // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2002. Vol. 14. (4). 49–55.
23. Smith H. Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness // Clin. Exp. Allergy. 2002. 22. 187–197.
24. Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Natural killer T cells are important in the pathogenesis of asthma: the many pathways to asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. 125. (5). 975–979.
25. Wenzel S. Severe asthma in adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. 172. 149–160.

## **LATE BRONCHIAL ASTHMA: CLINICAL, FUNCTIONAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES**

**Lyubov Mikhaylovna KUDELYA<sup>1,2</sup>, Lidiya Dmitrievna SIDOROVA<sup>2</sup>,  
Lyudmila Nikolaevna MOZHINA<sup>2</sup>, Elena Gennadyevna TIKHOMIROVA<sup>2</sup>,  
Tatyana Vladimirovna MANZHILEEVA<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630099, Novosibirsk, Krasniy av., 52*

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130*

---

452 patients with bronchial asthma were subjected to clinical-functional and immunological check-up. All of them were divided into two groups: the first group – 286 patients with the beginning of disease development after the age of 40, i.e. people with late asthma, second group – 166 persons with bronchial asthma beginning before the age of 40. It has been shown that the late asthma has severer, unstable course and atypical clinical manifestation. Eosinophilic, neutrophilic inflammation is the specific marker of late asthma. The revealed immunological peculiarities of late asthma help to make the diagnosis and to differentiate late asthma from early forms of disease. Diagnostic and prognosis markers of late asthma were developed. The treatment programs considering the clinical and immunology peculiarities have been elaborated.

---

**Key words:** late asthma, cytokines, immune status, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

**Kudelya L.M.** – doctor of medical sciences, professor, honored physician of the RF, head of pulmonary department, professor of the internal diseases chair, chief pulmonologist of the Novosibirsk region, e-mail: Oxy80@mail.ru

**Sidorova L.D.** – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, honored scientist, professor of the internal diseases chair

**Mozhina L.N.** – candidate of medical sciences, associate professor of the internal diseases chair

**Tikhomirova E.G.** – candidate of medical sciences, associate professor of internal diseases chair

**Manzhileeva T.V.** – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

Татьяна Николаевна БАБАЕВА<sup>1,2</sup>, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1,2</sup>,  
Ольга Борисовна СЕРЕГИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Повышение уровня ферритина сыворотки без наличия истинного избытка железа описано при различных злокачественных новообразованиях. Нарушение обмена железа, в частности гиперферритинемия, является фактором опухолевой прогрессии и может иметь прогностическое значение. **Цель исследования** – оценить прогностическую значимость высокого уровня ферритина в дебюте заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами. **Материал и методы.** Группу обследованных составили 98 пациентов с дебютом злокачественной лимфомы, верифицированным в 2012–2014 гг. **Результаты и их обсуждение.** Лабораторные признаки гиперферритинемии в дебюте заболевания выявлены у 61,22 % обследованных. На выборке пациентов с лимфомами получено подтверждение роли ферритина в качестве острофазового маркера ( $p < 0,05$ ), а также показано преимущество его прогностического значения (относительный риск OR 3,305, 95%-й доверительный интервал 95 % С.И. [3,024–10,668],  $p < 0,05$ ) в сравнении с активностью лактатдегидрогеназы и содержанием С-реактивного белка. Кроме того, установлено, что гиперферритинемия в дебюте злокачественной лимфомы ассоциирована со значимым снижением показателей общей выживаемости ( $p = 0,004$ ) и повышением риска смертности (OR 8,122; 95 % С.И. [1,764–7,396];  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** неходжкинская злокачественная лимфома, лимфома Ходжкина, феррокинетика, ферритин, острофазовый маркер, фактор прогноза.

В основе патогенеза злокачественных новообразований лежит приобретенная нестабильность генома гемопоэтических клеток-предшественников с дальнейшей потерей контроля процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В качестве одного из аспектов канцерогенеза выступает патология метаболизма железа [10], которая включает как различные типы железодефицитных состояний, так и ситуации накопления избытка железа. Функциональный дефицит железа является одной из ведущих причин анемии хронических заболеваний и обусловлен влиянием гепсидина, синтез которого инициируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , и противовоспалительные цитокины (ИЛ-10) [16], гепсидин-опосредованной интернализацией и внутриклеточной деградацией ферропортина – основного клеточного экспортера железа. Однако

и избыток железа может представлять собой потенциальную опасность. Способность приобретать и терять электроны, которая делает железо активным ферментативно, также позволяет ему принимать участие в реакциях генерации активных форм кислорода, вызывающих окислительное повреждение не только липидов и белковых структур, но и ДНК, что является потенциально мутагенным фактором [18]. Молекулярная эпидемиология окислительного стресса или хронического воспаления и заболеваемости злокачественными новообразованиями демонстрируют, что окислительный стресс является одной из причин канцерогенеза. Высокореакционные радикалы кислорода и азота провоцируют эпигенетические изменения, приводя к мутациям и инактивации тумор-супрессорных генов или активации протоонкогенов, что может индуцировать бесконтрольную клеточную пролиферацию, приводя к разви-

**Бабеева Т.Н.** – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: babaeva\_tatyana@mail.ru

**Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

**Серегина О.Б.** – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

тию злокачественной опухоли [7], либо повышая риск лейкемической прогрессии [15].

В любом случае, как при наличии дефицита, так и избытка железа, патология феррокинетики способна оказывать существенное влияние на течение опухолевого процесса, способствуя его распространенности, увеличивая вероятность прогрессии, снижая чувствительность к цитостатической терапии, что может определять прогноз и выбор тактики ведения пациента. Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка прогностической значимости высокого уровня ферритина в дебюте заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 98 пациентов с лимфомами, верифицированными в Городском гематологическом центре г. Новосибирска с 2012 по 2014 г. Все пациенты были обследованы до начала курсовой полихимиотерапии (ПХТ). Средний возраст пациентов составил  $50,68 \pm 17,1$  года, по полу распределение было следующим: 48 (49 %) мужчин, 50 (51 %) женщин, что согласуется с данными литературы [3]. Диагноз неходжкинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ) высокой степени злокачественности был установлен у 72 (73,5 %) пациентов и у 26 (26,5 %) больных выявлена лимфома Ходжкина (ЛХ). У подавляющего большинства пациентов (77,5 %) регистрировались продвинутые (III–IV) стадии заболевания. При оценке индекса IPI неблагоприятный прогноз имели 56,9 % больных НХЗЛ. Те или иные симптомы опухолевой интоксикации в общей группе пациентов с лимфомами наблюдались у 66,3 % обследованных.

Для количественного определения гепсидина, ферритина, растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови использовался «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Определение концентрации ферритина и sTfR выполнено при помощи наборов реагентов для количественного ИФА «Ферритин-ИФА-БЕСТ» и «Растворимый рецептор трансферрина-ИФА-БЕСТ» компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, п. Кольцово). Для количественного определения биологически активной формы человеческого ЭПО в сыворотке крови применялась тест-система «Biomerica EPO ELISA» (США). Содержание гепсидина-25 в сыворотке крови определялось методом ИФА без экстракции с использованием тест-системы «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для оценки концентрации гепсидина сыворотки крови в

качестве критерия нормативных значений были использованы данные группы контроля, которую составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение. На момент забора материала никто из пациентов, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и ЭПО.

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы, методы корреляционного анализа – анализ Пирсона и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. В случаях отличного от нормального распределения величин достоверность различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение независимых выборок проводили с помощью теста Манна – Уитни. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для оценки прогностической значимости лабораторных показателей в зависимости от отдаленных результатов лечения рассчитаны значения общей выживаемости (ОВ) с помощью анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания Каплана – Майера, кривые выживаемости сравнивали с помощью непараметрического лог-рангового критерия. При расчете ОВ в качестве начала мониторинга принимался момент постановки диагноза, в качестве события – смерть от любой причины. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Учитывая общность полученных результатов, группы пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами и лимфомой Ходжкина были объединены и оценивались совместно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показателей обмена железа в группе пациентов с лимфомами в дебюте заболевания позволило выделить две наиболее характерные черты феррокинетики: преобладание в структуре анемического синдрома хронических заболеваний (АХЗ) и высокую концентрацию сывороточного ферритина.

У лиц с АХЗ в 16,3 % ( $n = 7$ ) случаев преобладал вариант абсолютного дефицита железа, в 83,7 % (36 пациентов) – функционального дефицита. Вариант абсолютного дефицита железа верифицировался на основании изменений в гомеостазе железа, а также наличия в анамнезе факторов, способствующих формированию железодефицитных состояний: эвакуаторные и резорбтивные нарушения в виде грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронического



рефлюкс-эзофагита, гастрита, энтерита у пяти пациентов, персистирующей хронической язвы желудка с рецидивирующими кровотечениями у одного пациента и хронических геморроидальных кровопотерь у одного больного. У пациентов со злокачественными заболеваниями лабораторными признаками АХЗ с абсолютным дефицитом железа являлись (в порядке убывания значимости): высокая концентрация sTfR ( $7,2 \pm 6,48$  мкг/мл), сниженное насыщение трансферрина железом ( $11 \pm 4,24$  %), уменьшение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС,  $78,2 \pm 16,3$  мкмоль/л), снижение эритроцитарных индексов (MCV < 76 фл, MCH < 28 пг). Сниженные концентрации железа и ферритина в сыворотке крови у пациентов с АХЗ стоят по уровню диагностической значимости на последнем месте, поскольку уровень ферритина, будучи не только показателем обмена железа, но и маркером острой фазы, не является адекватным критерием абсолютного дефицита железа, не коррелирует с его фактическим депо в организме и не может рассматриваться в качестве показателя адекватности снабжения железом костного мозга.

АХЗ с вариантом функционального дефицита железа была диагностирована у пациентов с лимфомами без заболеваний, проявляющихся хронической кровоточивостью или резорбтивными нарушениями в анамнезе, имеющих низкие уровни сывороточного железа ( $7,5 \pm 2,76$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), нормальные показатели ОЖСС ( $52,7 \pm 9,9$  мкмоль/л), низкое насыщение трансферрина ( $14 \pm 2,7$  %,  $p < 0,05$ ), тенденцию к росту уровня гепсидина ( $67,8 \pm 7,19$  нг/мл) в сочетании с нормальной концентрацией sTfR ( $1,97 \pm 1,03$  мкг/мл), субнормальным уровнем ЭПО ( $18,18 \pm 10,15$  мЕд/мл) и в присутствии адекватных запасов железа, измеренных по сывороточному ферритину ( $114,9 \pm 81,79$  нг/мл). Даже с учетом вариабельности концентрации ЭПО (от 8,03 мМЕ/мл до 28,2 мМЕ/мл) уровень его был существенно меньше гипотетического (соответствующего компенсаторному повышению при данной степени тяжести анемии), что свидетельствует о связи патогенеза анемии с низкой продукцией эндогенного ЭПО [2].

Нарушение продукции ЭПО, пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, неадекватный ответ эритроидных предшественников на стимуляцию ЭПО являются следствием активации иммунной системы опухолевым процессом, сопровождающимся избыточным освобождением провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [1, 4]. Вызванное цитокинами нарушение

метаболизма и утилизации железа также считается одним из ключевых факторов в патогенезе АХЗ. ИЛ-6, например, стимулирует синтез мРНК гепсидина, который затем угнетает всасывание железа в тонком кишечнике и высвобождение его макрофагами. В результате в организме образуется относительный дефицит железа, когда отмечается его переизбыток в депо и низкая доступность для гемопоэза. Провоспалительные цитокины, в частности интерферон- $\gamma$ , способны стимулировать транскрипцию ферритина, при этом, ингибируя его трансляцию, способствуют повышению экспрессии транспортера двухвалентных металлов (DMT-1), переносящего железо через клеточную мембрану, и снижению экспрессии ферропортина, единственного известного экспортера железа. Это приводит к задержке железа в моноцитах/макрофагах, накапливающих избыточное железо в виде ферритина [14]. Суммарное цитокиновое воздействие приводит при АХЗ к формированию уровня ферритина, превышающего почти в 2 раза показатели контрольной группы ( $70,39 \pm 65,7$  нг/мл).

В общей сложности лабораторные признаки гиперферритинемии до начала терапии демонстрировали две трети пациентов (61,22 %,  $n = 60$ ), однако из них 30,6 % ( $n = 30$ ) больных не имели анемического синдрома и значимых отклонений феррокинетики. Изолированный прирост уровня ферритина сыворотки ( $652,26 \pm 131,57$  нг/мл,  $p < 0,001$  в сравнении с показателями контрольной группы), с учетом отсутствия у пациентов гемотрансфузий в анамнезе, был расценен нами в качестве исключительно опухолеассоциированного явления. Корреляционный анализ позволил выявить прямую зависимость между уровнем ферритина и показателями активности злокачественного процесса: активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), содержанием С-реактивного белка (СРБ) ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), прямую корреляционную взаимосвязь между концентрацией ферритина и принадлежностью к группам высокого/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), наличием клинических симптомов опухолевой интоксикации ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,003$ ).

Известно, что уровень сывороточного ферритина повышается при хронических и острых воспалительных процессах, кроме того, ферритин дифференцированно сверхэкспрессируется в тканях при многих злокачественных процессах, включающих гепатоцеллюлярную карциному, нейробластому, глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, колоректальный рак, лимфому Ходжкина, рак молочной и поджелудочной железы [5, 6, 8, 11, 14].

Таблица

Относительный риск недостижения ответа на терапию в зависимости от уровня острофазовых маркеров в дебюте заболевания

|           | Содержание ферритина | Содержание СРБ | Активность ЛДГ |
|-----------|----------------------|----------------|----------------|
| OR        | 3,305                | 1,102          | 2,989          |
| 95 % C.I. | 3,024–10,668         | 0,436–2,786    | 0,910–9,814    |
| <i>p</i>  | < 0,05               | > 0,05         | > 0,05         |

Рост содержания ферритина параллельно с повышением активности ЛДГ и уровнем С-реактивного белка характеризует его как один из маркеров острой фазы, что позволяет предполагать их сходное диагностическое и прогностическое значение. Показатели относительного риска (OR), рассчитанные для ферритина, ЛДГ и СРБ с целью определить вероятность неблагоприятного исхода заболевания (т.е. недостижение ремиссии после проведения 4–6 курсов полихимиотерапии) в группе больных лимфомами, продемонстрировали наибольшее значение OR, полученное для ферритина (см. таблицу). Таким образом, показатель OR свидетельствует о наличии прямой связи между высоким ферритином в дебюте лимфомы

(> 350 нг/мл) и вероятностью неблагоприятного исхода течения заболевания (риск выше в 3,3 раза). Кроме того, только для ферритина получены результаты, отвечающие критериям статистической значимости (см. таблицу).

Показатель ОВ, рассчитанный для пациентов с гиперферритинемией в дебюте заболевания (> 350 нг/мл), составил 47,65 %, медиана выживаемости – 40 мес. (3,3 года). Медиана ОВ была существенно короче у пациентов с высоким содержанием ферритина (> 350 нг/мл) в дебюте заболевания (40 месяцев,  $p = 0,004$ ) в сравнении с группой больных с нормальным уровнем ферритина, у которых медиана ОВ за период наблюдения не была достигнута (рис. 1).

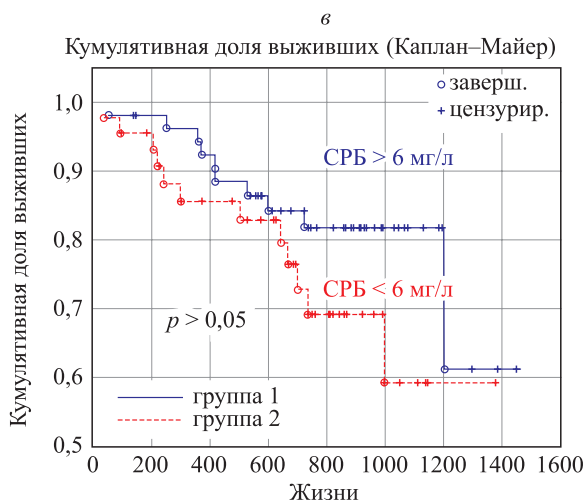
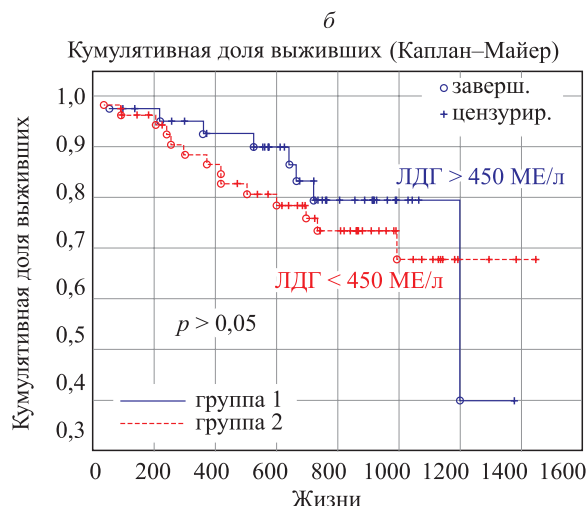
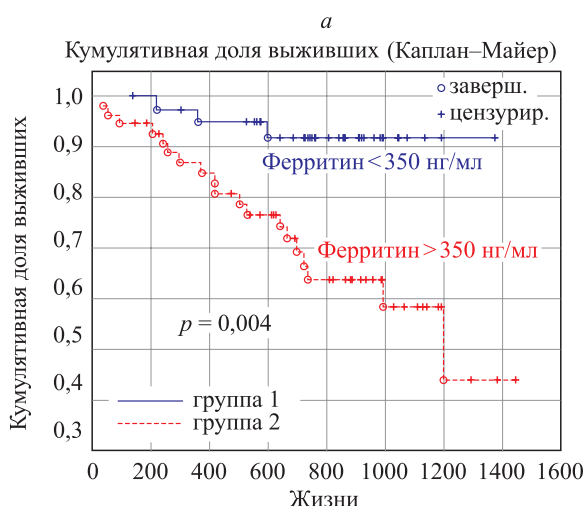


Рис. 1. Общая выживаемость больных лимфомами в зависимости от уровня ферритина (а), активности ЛДГ (б), содержания СРБ (в) в дебюте заболевания



Рис. 2. Общая выживаемость больных лимфомами в зависимости от уровня гемоглобина

Высокое содержание ферритина в сыворотке крови до начала терапии у пациентов с лимфомами не входит в перечень отрицательных клинических прогностических факторов, однако может наблюдаться без наличия истинного избытка железа, в частности, при развитии злокачественных новообразований [5]. В качестве эталонного маркера неблагоприятного прогноза в нашем исследовании использовался уровень гемоглобина (Hb) на момент постановки диагноза. Показатель ОВ, рассчитанный для пациентов с анемией в дебюте заболевания, составил 28,92 %, медиана выживаемости – 40 мес. (3,3 года) ( $p = 0,007$ ). ОВ больных с нормальным содержанием Hb ( $> 120$  г/л) в дебюте заболевания не достигла медианы на момент оценки (рис. 2).

Кроме уменьшения выживаемости, низкий уровень гемоглобина, независимо от причин, вызвавших анемию, был связан со значительным увеличением риска смертности (OR 6,333; 95 % С.И. [2,152–8,638];  $p < 0,05$ ). Пациенты с высоким уровнем ферритина в сыворотке крови до начала ПХТ также показали значительно худший результат выживаемости и увеличение риска смертности (OR 8,122; 95 % С.И. [1,764–7,396;  $p < 0,05$ ) в сравнении с подгруппой лиц с ферритином  $< 350$  нг/мл в дебюте опухолевого процесса. Таким образом, прослеживалось однонаправленное влияние на ОВ опухолеассоциированного повышения уровня ферритина и развития гипоксии в опухолевых клетках, что подтверждает их совместное воздействие на канцерогенез и прогрессирование опухоли.

Избыток железа у больных лимфомами с учетом отсутствия в анамнезе экзогенного фактора формирования перегрузки железом (например, множественных гемотрансфузий) является следствием опухолевой активности и суммарного воз-

действия группы провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ). С одной стороны, увеличение уровня ферритина сыворотки является следствием цитокиновых эффектов, которые формируют характерную для АХЗ картину феррокинетики, когда отмечается переизбыток депонированного железа при низкой его доступности для эритропоэза. С другой стороны, ферритин дифференцированно сверхэкспрессируется в тканях при многих злокачественных процессах. Хотя различные клетки способны продуцировать ферритин в условиях *in vivo*, он, вероятно, преимущественно продуцируется макрофагами. Внеклеточный ферритин, секретируемый макрофагами, способен стимулировать туморогенез на различных уровнях, в том числе приводя к ускорению пролиферации и стимуляции ангиогенеза. В совокупности данные эффекты могут быть отнесены к канцерогенным влияниям опухолеассоциированных макрофагов, которые способствуют прогрессированию и поддержанию опухолевого процесса [9, 12, 13, 17].

Таким образом, избыток железа, как внутриклеточного в результате макрофагального депонирования (при АХЗ или накоплении ферритина в опухолеассоциированных макрофагах), так и внеклеточного при тканевой экспрессии ферритина у пациентов со злокачественными процессами, имеет доказанный неблагоприятный прогностический эффект. Такое отрицательное влияние у пациентов со злокачественными лимфомами опосредуется сочетанием АХЗ с вариантом функционального дефицита железа и опухолеассоциированной гиперферритинемией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют объединить больных лимфомами с высоким содержанием ферритина в дебюте заболевания в группу с неблагоприятным прогнозом и меньшей общей выживаемостью, а повышенную концентрацию ферритина у пациентов без предшествующего гемотрансфузионного анамнеза рассматривать в качестве значимого отрицательного прогностического маркера. Исследование показателей феррокинетики у пациентов с лимфомами до начала ПХТ делает возможным формирование групп неблагоприятного прогноза и поиска путей устранения негативных факторов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями // Бюл. СО РАМН. 2013. (1). 54–60.

2. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах / ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет Росздрава, ГУ научный центр клинической и экспериментальной терапии СО РАМН. Новосибирск: НГМУ, 2008. 183 с.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Л.С. Аль-Ради, Е.А. Барях, И.Э. Белоусова и др. // Современ. онкология. 2014. 6–126.
4. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюл. сиб. мед. 2008. (3). 63–70.
5. Ahmed A. Alkhateeb. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis // Biochem. Biophys. Acta. Reviews on cancer. 2013. 245–254.
6. Feng Z. The association between serum ferritin with colorectal // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. (12). 22293–22299.
7. Fischer-Fodor E. Iron, inflammation and invasion of cancer cells // Clujul. Medical. 2015. (3). 272–277.
8. Fonseca-Nunes A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence // Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. (1). 12–31.
9. He N. Effect of tumor-associated macrophages on invasion and metastasis of gastric cancer cells // Zhonghua Wei Chang WaiKeZaZhi. 2016. (7). 793–797.
10. Honaus S. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin // Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010. (15). 2538–2543.
11. Jézéquel P. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study // Int. J. Cancer. 2012. (131). 426–437.
12. Kridel R. Tumor-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma // Haematologica. 2015. (2). 143–145.
13. Liu J.Y. Prognostic significance of tumor-associated macrophages density in gastric cancer: a systemic review and meta-analysis // Minerva Med. 2016. (5). 314.
14. Petelin A. Fever of unknown origin (FUO) attributable to large B-cell lymphoma: the diagnostic significance of highly elevated alkaline phosphatase and serum ferritin levels // Heart Lung. 2013. (42). 67–71.
15. Shah J. Management of transfusion-related iron overload in patients with myelodysplastic syndromes // Clin. J. Oncol. Nurs. 2012. (3). 37–46.
16. Spielmann M. Diagnosis and management of anaemia and iron deficiency in patients with haematological malignancies or solid tumours in France in 2009–2010: the Anem On He study // Eur. J. Cancer. 2011. (48). 101–107.
17. Tang X. Tumor-associated macrophages as potential diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer // Cancer Lett. 2013. (1). 3–10.
18. Torti S.V. Iron and cancer: more ore to be mined // Nature reviews. Cancer. 2013. (5). 342–355.



## THE PREDICTIVE VALUE OF HYPERFERRITINEMIA IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH LYMPHOMA

**Tatyana Nikolaevna BABAEVA<sup>1,2</sup>, Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1,2</sup>,  
Olga Borisovna SEREGINA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *City Novosibirsk Municipal Hospital № 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

---

The increasing level of ferritin in serum blood without iron overload has been described in cancer. The iron dismetabolism, particularly hyperferritinemia, is the promoter of cancer progression and may have a predictive value. **Aim of study:** to assess of predictive value of hyperferritinemia as a marker of poor prognosis in newly diagnosed patients with lymphoma. **Material and methods.** A total of the 98 newly diagnosed patients were included in study, which was performed in 2012-2014. **Results.** The level of ferritin was elevated in 61.22 % patients. Role of ferritin as acute phase reactant was confirmed ( $p < 0.05$ ), and it was more valuable marker than lactate dehydrogenase and C-reactive protein (OR 3.3, C.I. [3.024–10.668],  $p < 0.05$ ). Furthermore, our findings have shown, that hyperferritinemia in newly diagnosed lymphoma patients is associated with decreasing of overall survival ( $p = 0.004$ ) and increasing mortality risk (OR 8.122; C.I. [1.764–7.396];  $p < 0.05$ ).

---

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, iron metabolism, ferritin, acute phase marker, prognostic factor.

**Babaeva T.N.** – assistant professor of the chair for therapy, haematology and transfusiology,  
e-mail: babaeva\_tatyana@mail.ru

**Pospelova T.I.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for therapy, haematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

**Seregina O.B.** – assistant professor of the chair for therapy, haematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ФОНЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

**Виктор Анатольевич ДРОБЫШЕВ, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА, Любовь Анатольевна ШПАГИНА, Олег Иванович ЗАХАРИЯ**

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Целью настоящего исследования было изучение динамики болевого синдрома, состояния микроциркуляторного русла и показателей качества жизни у больных множественной миеломой, осложненной периферической полинейропатией на фоне приема бортезомиба. Обследовано 106 больных, разделенных на три группы: в 1-й стандартная полихимиотерапия дополнялась курсом динамической электростимуляции, во 2-й лечение проводилось на фоне воздействия от плацебо-аппарата, в 3-й использовалось только стандартное лечение. К окончанию курса терапии выраженность болевого синдрома уменьшилась у больных в 1-й группе в 1,8 раза, во 2-й и 3-й – в 1,3 и 1,2 раза соответственно; исходно повышенный порог болевой чувствительности снизился в 1-й группе на 24,4 %, тогда как во 2-й и 3-й – на 8,3 и 8,1 % соответственно. У пациентов в 1-й группе в 1,4 раза улучшились показатели базальной микроциркуляции, в 1,7 раза уменьшились значения вазомоторных колебаний и в 1,2 раза увеличились показатели пульсовых колебаний, в группах сравнения изменений не выявлялось. Лечение оказало влияние на качество жизни: в 1-й группе пациентов показатель физического функционирования опросника SF-36 увеличился в 1,5 раза от исходных значений, значения шкалы общего состояния здоровья и жизненной силы повысились в 1,7 и 1,5 раза соответственно, что значимо отличалось от аналогичных цифр в группах сравнения. Следовательно, включение динамической электростимуляции в лечение больных множественной миеломой уменьшает выраженность алгии, снижает порог болевой чувствительности, повышает уровень микрогемоциркуляции и улучшает качество жизни, позволяя продолжить специфическую полихимиотерапию.

**Ключевые слова:** динамическая электростимуляция, множественная миелома, периферическая полинейропатия, болевой синдром, порог болевой чувствительности, вазомоторные колебания, амплитуда пульсовых колебаний, базальная микроциркуляция, качество жизни.

Неврологическая симптоматика, обусловленная нейротоксическим воздействием проводимой терапии на сосудисто-нервные структуры, снижает качество жизни пациентов с множественной миеломой, а нередко становится причиной невозможности продолжения курсовой полихимиотерапии, что может способствовать прогрессии заболевания [2, 10]. Значимым компонентом в развитии и прогрессировании периферических полинейропатий у пациентов с множественной миеломой являются нарушения местной

или регионарной гемодикуляции [9]. При этом ухудшение венозного оттока представляет один из факторов компрессии сосудисто-нервного пучка, а вовлечение в процесс периваскулярных нервных сплетений – частую причину развития нейродистрофии [4]. В частности, у пациентов с множественной миеломой при использовании препаратов типа бортезомиба, обладающих нейротоксическим действием, существенно увеличивает частоту выявления периферических полинейропатий уже в дебюте заболевания [2].

*Дробышев В.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e-mail: doctorvik@yandex.ru*

*Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии,  
e-mail: postatgem@mail.ru.*

*Шпагина Л.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e-mail: lashpagina@gmail.com*

*Захария О.И. – ординатор кафедры неврологии лечебного факультета, e-mail: zhallenger@gmail.com*

В клинической картине множественной миеломы, сопровождающейся остеодеструктивным процессом, выявляется рефлекторно-компрессионный синдром, определяющий раздражение нервных проводников, что приводит к развитию хронического болевого симптомокомплекса, а также ангиоспастического и миотонического синдромов, [3, 7]. Данные нарушения периферической нервной системы, определяемые как парапротеинемическая нейропатия, связаны с присутствием в крови патологических иммуноглобулинов, которые имеют свойства антител и вызывают повреждающее воздействие в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах [8].

Все вышеуказанное диктует поиск и внедрение новых малозатратных технологий купирования болевого синдрома у больных множественной миеломой, что приобретает дополнительную актуальность в связи с приказом Минздрава России № 1343н от 21.12.2012 «Об утверждении порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению». Из опубликованных данных известно влияние импульсных токов низкой частоты на снижение возбудимости рецепторного аппарата, оптимизацию микроциркуляторных процессов, приводящее к болеутоляющему и спазмолитическому эффектам [1]. Современным методом электроимпульсной терапии является динамическая электронейростимуляция (ДЭНС), включающая микротоки с постоянно изменяющейся амплитудой и длительностью импульса, в основе болеутоляющего действия которой лежат многоуровневые рефлекторные и нейрохимические реакции, запускающие активацию регуляторных систем организма [6]. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные о влиянии ДЭНС на выраженность алгий, микроциркуляцию и качество жизни у больных множественной миеломой, что и определило проведение настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе городского гематологического центра Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска обследовано 106 больных с верифицированным диагнозом множественная миелома (по МКБ-10 код С90.0) с осложнениями в виде периферической полинейропатии (по МКБ-10 код G63.1\*). Продолжительность болезни варьировала от 5 месяцев до 1,5 лет. В числе осмотренных мужчин оказалось 37,0 % (40 человек) женщин – 63,0 % (68 человек), возраст пациентов колебался от 47 до 69 лет (средний возраст  $58,1 \pm 4,8$  года). Болевой синдром в поясничном

отделе позвоночника был зарегистрирован у всех пациентов, в грудном отделе позвоночника, в области верхних конечностей – у 50 % (54 человека), в нижних конечностях – у 20,4 % (22 человека). Периферическая сенсорная полинейропатия в виде «покалываний», «онемения», ощущения «мурашек» в конечностях наблюдалась у 100 % пациентов.

Критериями исключения из исследования явились невозможность самостоятельно передвигаться, соматические заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца по типу персистирующей формы трепетания или фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность функциональных классов 2Б-3, хроническая почечная недостаточность выше 3-й стадии по М.А. Ратнеру, дыхательная недостаточность 2–3 степени), общие противопоказания к физиотерапии (лихорадка, обострение воспалительных процессов, кахексия, инфекционные заболевания в острой стадии, активный туберкулез, злокачественные новообразования или подозрение на их развитие, склонность к кровотечениям и кровоточивость, сердечно-сосудистые заболевания с застойной сердечной недостаточностью, аневризмы аорты и крупных сосудов, заболевания центральной нервной системы с резким возбуждением, индивидуальная непереносимость физического фактора), наличие свежих патологических переломов трубчатых костей в анамнезе.

При формировании групп наблюдения исследуемый вытягивал конверт с кодировкой аппарата, которая и присваивалась пациенту для проведения курса ДЭНС. В соответствии с программой исследования больные были разделены на три группы: 1-я (основная), включавшая 42 человека, кроме базового лечения получала курс ДЭНС от аппарата ДиаДЭНС-ПКМ; во 2-й, состоящей из 34 человек (плацебо), проводилась базисное лечение с имитацией процедуры от плацебо-аппарата ДиаДЭНС-ПКМ; 3-я, куда вошли 30 больных (сравнения), получала только стандартное лечение. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 25 до 55 лет. Базовый лечебный комплекс включал полихимиотерапию по рекомендованным протоколам с применением бортезомиба (обратимый ингибитор химоотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих). Кроме того, использовались протоколы с мелфаланом и преднизолоном. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании локального этического комитета.

Обследование включало осмотр невролога, гематолога, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое обследование костей черепа, таза, позвоночника, исследование костного мозга (аспирационная биопсия и трепанобиопсия), иммуноэлектрофорез белков крови и мочи, электрокардиограмму. Неврологический осмотр проводился по общепринятой схеме с использованием традиционных методов, оценкой функций черепных нервов, двигательной и чувствительной сфер. Верификация периферической полинейропатии осуществлялась на основании жалоб пациента, данных анамнеза, неврологического осмотра. Для оценки болевого синдрома применялись категориальная вербальная шкала (VRS, 1986) и визуальная аналоговая шкала (VAS, 1986); количественные показатели болевой чувствительности изучались с помощью альгезиометра (в норме у здоровых людей этот показатель составляет 0,5 мм). Качество жизни оценивалось на основании русифицированного опросника SF-36.

Исследование состояния микроциркуляторного русла проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01) в проекции максимальной болезненности. Кроме показателя микроциркуляции изучались медленные вазомоторные (LF) колебания, связанные с ритмической активностью собственных компонентов микроциркуляторного русла, а также пульсовые колебания (CF), оценивающие проведение к микроциркуляторному руслу пульсовых волн. Функциональная проба осуществлялась с задержкой дыхания для оценки снижения кровотока в ответ на активацию симпатической нервной системы [5].

Процедуры ДЭНС-терапии проводились во все время нахождения больного в стационаре (15 дней) согласно методическим рекомендациям разработчиков прибора. Выносной аппликатор накладывался на шейно-воротниковую зону (затылочные бугры, проекцию II шейного позвонка), использовалась частота посылок тока 70–10 Гц, мощность воздействия 5 единиц, длительность 15 минут. Второй зоной являлась пояснично-крестцовая (паравerteбрально, на уровне XII ребер), применялись частота тока 20 Гц, мощность 10 единиц, продолжительность 15 минут. Третьей зоной была область стоп с частотой тока 70–10 Гц, при мощности 20 единиц, продолжительности 15 минут. Кроме того, аппликатор укладывался на область печени, применялась частота тока 60 Гц мощностью 5 единиц при продолжительности воздействия 10 минут.

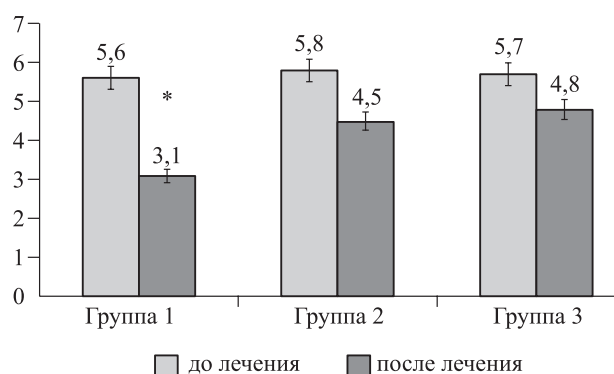
Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий зависимых выборок (до и после лечения) при нормальном законе распределения использовали *t*-критерий Стьюдента для парных наблюдений. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли *T*-критерий Вилкоксона. Для анализа качественных признаков использовали критерий Фишера. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли непараметрический *H*-тест по методу Крускала–Уоллиса. Данные представляли в виде «среднее  $\pm$  ошибка среднего» ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

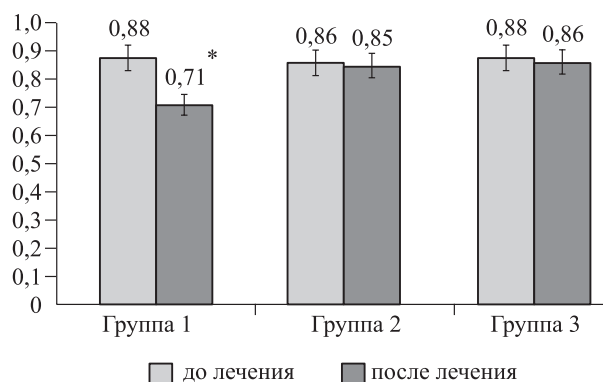
Исходно все пациенты предъявляли жалобы на умеренные по выраженности боли ломящего или ноющего характера в различных отделах позвоночника и конечностей. Динамическое наблюдение в ходе лечения показало следующее: в 1-й группе на 5-й день ДЭНС-воздействия боли умеренной степени выраженности сохранялись у 19,0 % осмотренных, легкие – у 81,0 %, тогда как во 2-й группе легких и умеренно выраженный болевой синдром выявлялся у равного числа больных (50 %), а в 3-й – соответственно в 30 и 70 %. К 9-му дню слабо выраженные боли сохранялись в 1-й группе у 85,0 % пациентов, умеренно выраженный болевой синдром сохранялся лишь у 15,0 %. К этому моменту во 2-й группе на легкие боли указывали только 60,0 % опрошенных, тогда как умеренно выраженные алгии сохранялись у 40 %, а в 3-й группе – соответственно 70 и 30 % человек. К 15-му дню наблюдения жалобы на слабые боли сохранялись у 40,5 % пациентов 1-й группы, у остальных болевой синдром купировался. Вместе с тем у больных во 2-й группе легкие боли сохранялись в 58,8 %, в 3-й – в 50 % случаев.

При изучении динамики болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оказалось, что если исходно болевой синдром соответствовал умеренно выраженному или сильно выраженному, то к завершению курса лечения у пациентов 1-й группы было зафиксировано снижение болевого синдрома в 1,8 раза ( $p = 0,018$ ), что соответствовало легкой степени выраженности (рис. 1). В то же время во 2-й группе изменения оказались меньшими – в 1,3 раза ( $p = 0,029$ ),





**Рис. 1.** Изменение болевого синдрома по ВАШ в сравниваемых группах больных на фоне лечения (в баллах); здесь и на рис. 2, в табл. 1 и 2 \* – отличие от исходной величины статистически значимо при  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Состояние порога болевой чувствительности у больных в сравниваемых группах на фоне лечения

а в 3-й – в 1,2 раза ( $p = 0,035$ ), что продолжало соответствовать умеренно выраженной боли.

При исследовании параметров болевого порога с помощью альгезиометра оказалось, что исходно у всех пациентов выявлялось превышение уровней порога болевой чувствительности в 2,0 раза от нормативных значений, что служило признаком гипестезии. К завершению лечения в группе, где реабилитационный курс был дополнен ДЭНС, наблюдалось снижение порога болевой чувствительности на 24,4 %, тогда как в группах плацебо и стандартного лечения изменения составили только 8,3 и 8,1 % соответственно (рис. 2).

Исходно у пациентов всех групп в проекции боли выявлялись изменения микроциркуляции по спастическому типу. По завершении периода наблюдения у пациентов в 1-й группе отмечалось увеличение показателя базальной микроциркуляции в 1,4 раза ( $p = 0,026$ ), тогда как у обследованных других групп показатели достоверно не изменились (табл. 1). На антиспастическое влияние ДЭНС указывало изменение амплитуды вазомоторных колебаний (LF), снизившейся в 1-й группе в 1,7 раза от первоначальных цифр ( $p = 0,017$ ),

тогда как амплитуда пульсовых колебаний (CF) возросла в 1,2 раза ( $p = 0,042$ ), что свидетельствовало об улучшении гемоперфузии в пораженном регионе. В то же время в группах сравнения показатели LF и CF по завершении курса достоверно не отличались от исходных значений.

Для оценки качества жизни больных исходно перед началом лечения и через 6 месяцев после его проведения всем пациентам проводилось анкетирование по опроснику SF-36 (табл. 2). У больных 1-й группы наблюдалось достоверное улучшение качества жизни практически по всем шкалам, характеризующим физическое и психическое здоровье. Статистически значимое улучшение касалось физического функционирования (PF), отражающего степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Так, в 1-й группе больных среднее значение PF увеличилось в 1,5 раза ( $p = 0,004$ ), в контрольных же группах оно возросло не более чем в 1,2 раза. Значимое изменение касалось также показателей шкалы общего состояния здоровья (GH) и жизненной силы (VT), отражающих оценку больным

**Таблица 1**

Изменение показателей периферической микроциркуляции в сравниваемых группах больных на фоне лечения

| Показатель    | 1-я группа (n = 42) |               | 2-я группа (n = 34) |               | 3-я группа (n = 30) |               |
|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|               | До лечения          | После лечения | До лечения          | После лечения | До лечения          | После лечения |
| ПМ, перф. ед. | 3,02 ± 0,14         | 4,21 ± 0,18*  | 3,01 ± 0,14         | 3,05 ± 0,14   | 3,01 ± 0,14         | 3,04 ± 0,14   |
| LF, перф. ед. | 1,81 ± 0,16         | 1,01 ± 0,14*  | 1,83 ± 0,16         | 1,78 ± 0,16   | 1,81 ± 0,16         | 1,77 ± 0,16   |
| CF, перф. ед. | 0,41 ± 0,01         | 0,48* ± 0,02  | 0,41 ± 0,01         | 0,42 ± 0,01   | 0,40 ± 0,01         | 0,41 ± 0,01   |

Примечание. ПМ – показатель микроциркуляции, LF – вазомоторные колебания, CF – пульсовые колебания.

Таблица 2

Показатели качества жизни больных по опроснику SF-36 в динамике проспективного наблюдения, в баллах ( $M \pm m$ )

| Шкалы опросника                            | Исходно        | 1-я группа      | 2-я группа      | 3-я группа      |
|--------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Физическое функционирование (PF)           | 28,6 $\pm$ 3,1 | 42,1 $\pm$ 3,3* | 35,0 $\pm$ 2,7* | 34,9 $\pm$ 3,3* |
| Физически ролевое функционирование (RP)    | 15,6 $\pm$ 2,4 | 21,4 $\pm$ 2,2* | 20,5 $\pm$ 3,1* | 20,1 $\pm$ 2,4* |
| Боль (P)                                   | 34,3 $\pm$ 3,4 | 42,8 $\pm$ 3,1* | 40,5 $\pm$ 2,5* | 40,3 $\pm$ 4,1* |
| Общее здоровье (GH)                        | 28,9 $\pm$ 2,9 | 44,3 $\pm$ 2,5* | 38,7 $\pm$ 3,3* | 39,6 $\pm$ 2,5* |
| Жизненная сила (VT)                        | 26,4 $\pm$ 2,7 | 46,9 $\pm$ 3,0* | 36,2 $\pm$ 4,2* | 35,5 $\pm$ 4,0* |
| Социальное функционирование (SF)           | 31,3 $\pm$ 3,2 | 42,2 $\pm$ 2,9* | 38,3 $\pm$ 3,5* | 39,3 $\pm$ 4,2* |
| Эмоционально-ролевое функционирование (RE) | 29,8 $\pm$ 3,4 | 48,3 $\pm$ 3,2* | 37,5 $\pm$ 4,3* | 36,4 $\pm$ 3,8* |
| Ментальное здоровье (MH)                   | 18,9 $\pm$ 1,9 | 36,3 $\pm$ 2,6* | 27,8 $\pm$ 4,1* | 29,0 $\pm$ 3,7* |

своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения: если в первой группе они увеличились соответственно в 1,5 и в 1,7 раза, то в контрольных группах – лишь в 1,3 раза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение динамической электронейростимуляции в комплекс реабилитационных мероприятий у больных множественной миеломой способствует коррекции проявлений периферической полинейропатии, вызванной приемом нейротоксического препарата бортезомиба. На фоне курса лечения, оптимизированного ДЭНС, достоверно уменьшаются качественные и количественные показатели интенсивности алгий, снижается порог болевой чувствительности, отмечается улучшение микроциркуляторных процессов и качество жизни, что отличается от аналогичных результатов в группах сравнения. Полученные результаты говорят о болеутоляющем и трофостимулирующем действии ДЭНС у пациентов с множественной миеломой, осложненной периферическими полинейропатиями, что позволяет продолжить необходимую специфическую химиотерапию.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багель Г.Е., Гурленя А.М. Физиотерапия в неврологии. Минск: Изд-во Высшейшая школа, 2012. 257 с.
2. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд) // Онкогематология. 2011. (3). 52–62.
3. Дробышев В.А., Чернышев В.В., Малахов В.В. ДЭНС-терапия алгических синдромов при патологии периферической нервной системы // Мед. вестник. Екатеринбург, 2012. 2(3). 24–31.
4. Красовский В.О., Киреева Н.В., Рявкин А.Ю. К вопросу о гомеостазо-модуляторном механизме действия аппаратов ДЭНС-терапии // Электродинамическая рефлексотерапия аппаратами ДЭНС-терапии – новая технология практической медицины: тез. докл. межрегион. науч.-практ. конф. СПб., 2012. 14–15.
5. Мач Э.С. ЛДФ в оценке микроциркуляции в условиях клиники // Всерос. симп. «Применение ЛДФ в медицинской практике». М., 1996. 56–64.
6. Рявкин С.Ю., Пономаренко Г.Н., Дробышев В.А. и др. Эффективность применения чрескожной электронейростимуляции при дискогенных дорсопатиях поясничной локализации // Вестн. восстановительной медицины. 2012. (5). 2–10.
7. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L., Melzak R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // Pain. 2012. 52. 259–285.
8. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma // Blood. 2012. 111 (6). 2962–2972.
9. Ludwig H., Bolejack V., Crowley J. et al. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma // J. Clin. Oncol. 2013. 28. 1599–1605.
10. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment // Drugs Today (Barc.). 2013. 41. 299–315.

## **QUALITY OF LIFE AND CLINICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS OF PERIPHERAL POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA ON THE BACKGROUND OF DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION**

**Victor Anatolyevich DROBYSHEV, Tatyana Ivanovna POSPELOVA,  
Lubov Anatolyevna SHPAGINA, Oleg Ivanovich ZAKHARIYA**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

The aim of this study was to investigate the dynamic of pain syndrome, condition of microcirculatory vessels and quality of life in patients with multiple myeloma complicated by peripheral polyneuropathy in patients receiving bortezomib. The study involved 106 patients separated into 3 groups: in the study group the standard chemotherapy was supplemented with course of dynamic electrical nerve stimulation (15 sessions), in the second group the treatment was carried out against the background of the impact of the placebo device, in the third group only the standard treatment was used. In first group, the severity of pain and polyneuropathy decreased by the end of therapy in 1.8 times, while in the second and third groups – in 1.3 and 1.2 times respectively. The positive changes of initially elevated pain threshold have been revealed, the value of which fell to the end of the observation period in first group by 24.4 %, while, as in the second and third – by 8.3 % and 8.1 %, respectively. In the patients of the first group the indexes of basal microcirculation improved into 1.4 times, values of vasomotor oscillations of micro vessels decreased in 1.7 fold and data of pressure pulse increased in 1.2 times. Whereas the significant changes have not been detected in comparison groups. Also, the treatment demonstrated the significant improvement in quality of life: the physical functioning index by SF-36 questionnaire increased in 1.5-fold compared with baseline values, and performance overall health and vitality increased by 1.7 and 1.5 times, respectively, which is significantly superior to those indicators in the control groups. Consequently, the inclusion of dynamic electroneurostimulation in the treatment of multiple myeloma patients reduces the severity of pain, lowers the threshold of pain sensitivity, improves microcirculation and quality of life, which allows continuing the specific chemotherapy.

---

**Key words:** dynamic electroneurostimulation, multiple myeloma, peripheral neuropathy, pain, pain threshold, vasomotor oscillations, the amplitude of the pulse oscillation, basal microcirculation, quality of life.

---

**Drobyshev V.A.** – doctor of medical sciences, professor of department of hospital therapy and rehabilitation,  
e-mail: doctorvik@yandex.ru

**Pospelova T.I.** – doctor of medical sciences, professor, head of therapy, hematology and blood transfusion chair,  
e-mail: postatgem@mail.ru

**Shpagina L.A.** – doctor of medical sciences, professor, head of the department of hospital therapy and rehabilitation,  
e-mail: lashpagina@gmail.com

**Zakhariya O.I.** – resident of department of neurology, e-mail: zhallenger@gmail.com

## ВОПРОСЫ САНОГЕНЕЗА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Александр Иванович ПАЛЬЦЕВ

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

В работе отмечается, что в настоящее время не уделяется должного внимания вопросам саногенеза и саногенетической терапии. Показано на примере неалкогольной жировой болезни печени, что атеросклероз – это болезнь гепатоцита. Обсуждается эффективность использования биологических лекарственных препаратов, в том числе плацентарных факторов, в качестве средств саногенетической терапии болезней печени.

**Ключевые слова:** патогенез, саногенез, печень, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, саногенетическая терапия.

Великому русскому хирургу, анатому, педагогу Н.И. Пирогову принадлежат следующие слова, касающиеся значения профилактики: «Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет несомненную пользу Человечеству». И далее, вероятно для большей убедительности, добавляет: «Фунт профилактики стоит пуда лечения» [14].

Глава департамента здравоохранения Нью-Йорка Том Фрайден, вряд ли когда-либо читавший эти слова, так отзываясь о системе здравоохранения США: «На сегодняшний день наша система здравоохранения занимается не охраной здоровья, а исключительно лечением болезней. Это система, которая готова платить сто тысяч долларов за лечение острого коронарного синдрома, но не выделяет ни одного пенни для его профилактики. Не нужно быть психиатром, чтобы дать этому название – это настоящее безумие» [16].

Правильно оценивая слова великого нашего соотечественника, который жил и работал в XIX веке, и ныне здравствующего медицинского чиновника США, должны отметить, что в девятнадцатом веке и в настоящее время в течении каждого заболевания выделяли и выделяют этиологию болезни, рассматривали ее патогенетические механизмы, особенности течения и лечения. Или, говоря философским языком, в каждом отдельном случае заболевания пытались понять его сущность и явление.

Знание этиологии позволяет проводить этиотропную терапию, направленную на причины заболевания и, таким образом, устраняющую или ослабляющую действие фактора, вызвавшего заболевание. Наглядным примером является совре-

менное лечение хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ингибиторами протонной помпы в сочетании с антибиотиками. В то же время существует и сегодня много заболеваний, этиология которых неизвестна, например, аутоиммунный гепатит. Если своевременно не проводить должную патогенетическую терапию, то вслед за воспалительными изменениями в гепатоцитах наступят фибротические, цирротические, и течение патологического процесса может закончиться гепатокарциномой.

В некоторых случаях не удастся сразу верифицировать клинический диагноз, например, спастические боли в животе могут наблюдаться при патологии желудка, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, желчного пузыря, кишечника, мочекаменной болезни и тогда назначается синдромная или симптоматическая терапия, например спазмоменом либо мебеверина гидрохлоридом. Вместе с тем еще Гиппократ указывал, что многие заболевания проходят сами по себе, то есть **наступает самоизлечение** [3]. При этом **организм не остается пассивным, он реагирует, борется с повреждениями**. Это открытие Клод Бернар назвал первым научным законом медицины.

А как не вспомнить в связи с этим слова академика В.Х. Василенко, написанные им на одной из конференций в записке патологоанатому академику В.В. Серову, которые он позже опубликовал: «Язва заживает при лечении, без лечения и вопреки лечению» [2]. Надо полагать, что сведения лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки только к антихеликобактерной терапии вряд ли окажется долговечным. Не случайно ведь уже 4 раза заседала Маастрихтская



группа, каждый раз удлиняются сроки антихеликобактерной терапии, увеличиваются дозы антибиотиков, а следовательно, логично добавляются про- и пребиотики. Вероятно, уже в текущем году будет пятый Маастрихт. Когда в 60-х годах прошлого века мы начинали работать, пенициллин в дозе 50 тыс. единиц при внутримышечном введении через 4 ч делал чудеса. Казалось, проблема бактериально-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы решена...

Не случайно Л.В. Громашеский писал, что во всяком инфекционном процессе участвуют макроорганизм, микроорганизм и весьма важно учитывать влияние окружающей среды [4]. И.П. Павлов на одной из сред говорил: «И в общей медицине бывают затруднения, когда Вы должны в картине болезни отличить, **что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма** данному повреждению. Эти две категории явлений очень спутанные. Дело науки и талантливости врача разделить их и понять, **что есть истинная болезнь и что есть физиологическая мера против болезни**» (Выделено нами. – А.П.) [12]

Таким образом, исходя из изложенного, следует сказать, что в картине болезни наряду с этиологией, патогенезом существует еще один важнейший фактор, которому, с нашей точки зрения, уделяется недостаточно внимания – это саногенез. А если сравнивать этот термин с такими, как «здоровье», «болезнь», то еще раз следует отметить, что он распространен явно недостаточно. Доверие к возможностям организма к саморегуляции, самовосстановлению, конечно, при отсутствии серьезных генетических дефектов, существенно снизилось. И одной из важных причин этого, несомненно, стал фармацевтический бум. Как врачи, так и пациенты уверовали в силу фармпрепаратов, и мы уже с существенной долей горечи говорим о фармакомании, полипрагмазии и так далее.

Так что же такое саногенез? Термин был предложен отечественным ученым С.М. Павленко в 1966 г.: «Саногенез – динамическая система защитно-приспособительных механизмов (физиологического и патофизиологического характера), активизирующихся на стадии предболезни, развивающихся на протяжении процесса, и направленных на восстановление нарушений саморегуляции организма» [11]. Стефан Макарович отмечал, что патогенез свойственен лишь патологическому процессу, в то время как саногенетические механизмы реализуются как в здоровом, так и в заболевшем и выздоравливающем организме человека. Взаимоотношение патогенеза и саногенеза – это философский, диалектиче-

ский вопрос. Как отмечает академик Ю.Л. Шевченко: «С точки зрения закона единства и борьбы противоположностей болезнь является противоречивым явлением... Основным противоречием в развитии патологического процесса является борьба между патогенетическими и саногенетическими процессами в организме. В основе этого лежит механизм саморегуляции, сущность которого заключается в том, что величина отклонения приводит в действие сигнал управления, регулирующий систему. Механизм компенсации восстановления возвращает систему к норме» [15].

Еще С.М. Павленко предложил классификацию механизмов саногенеза, разделив их на первичные и вторичные. К первичным были отнесены адаптационные, защитные и компенсаторные, к вторичным – защитные, компенсаторные и терминальные. Первичные механизмы саногенеза характерны для здорового организма, который попал в неблагоприятные условия или же развивается при воздействии на него сильных повреждающих раздражителей, таких как травма, инфекция, и направлены на восстановление гомеостаза. Вторичные механизмы характерны для больных, у которых констатируется хроническая патология. В этом случае механизмы саногенеза направлены на локализацию патологического процесса и компенсацию нарушенных функций.

Весьма образно об этом писал В.Х. Василенко: «Клиническая значимость изучения процессов выздоровления не оставляет сомнения – это проблема так называемого саногенеза. Мы коснулись этого вопроса в историческом аспекте в статье «Vis naturae medicatrix» и надеемся, что эта область будет в дальнейшем разрабатываться более систематично (1976 г.). Во всех областях природы неорганической и биологической действие, вызванное причинным агентом, оказывает обратное воздействие на причину, по-разному выраженное. Такое взаимодействие продолжается до тех пор, пока сохраняется жизнь: повреждение либо устраняется, либо взаимодействие длительно существует в организме, либо реакция истощается и наступает смерть» [2].

Рассмотрение патогенеза и саногенеза в их диалектическом единстве и противоречии, своеобразных двух сторон одной медали, позволяет понять глубинные процессы нормы и патологии. Известна колоссальная роль печени в организме человека. Достаточно сказать, что она выполняет более 500 функций, основными из которых являются метаболическая, депонирующая, детоксикационная, гомеостатическая, экскреторная, синтетическая, пищеварительная. О ее большой роли в метаболизме липидов писал еще А.Л. Мясников: «...имеются многочисленные факты, указываю-

щие на то, что печень стоит в центре метаболизма липидов и ее роль в патогенезе атеросклероза должна быть признана весьма существенной, если не доминирующей» [10].

В последние годы кардиологи также соглашались с тем, что атеросклероз – это болезнь печени. Этому есть ряд доказательств. Первым из них является то, что еще Н.Н. Аничков доказал роль холестерина в патогенезе атеросклероза, показав, что в стенку сосуда инфильтрируется преимущественно холестерин при кормлении кроликов, содержащей его пищей. Эндогенный холестерин синтезируется в печени (1–1,5 г в сутки), экзогенный поступает с пищей (0,2–0,4 г в сутки); если количество экзогенного холестерина увеличивается, то синтез эндогенного уменьшается. И это, несомненно, является первым доказательством того, что атеросклероз представляет собой болезнь печени. Вторым доказательством служит то, что основным ферментом, определяющим синтез холестерина, является гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМК-КоА-редуктаза), которая является мишенью действия статинов. И, наконец, третьим доказательством является гидрофобность холестерина, и для его циркуляции в токе крови нужен переносчик. Таковыми являются липопротеиды – они переносят холестерин в печень, где происходит его окисление в желчные кислоты и выведение из организма. Атерогенные изменения происходят при повышении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижении концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Увеличение содержания ЛПНП ассоциируется с висцеральным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени, атеросклерозом. Таким образом, атеросклероз – это действительно болезнь печени. Болезнь гепатоцита [7].

Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП, или стеатоза), а она диагностируется у лиц, не употребляющих алкоголь в токсических дозах, заключается в том, что из жировой ткани высвобождаются и синтезируются в гепатоцитах *de novo* свободные жирные кислоты. Они способствуют возникновению окислительного стресса, развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени – стеатогепатита, с дальнейшим развитием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Предикторами, позволяющими предположить риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза печени являются возраст старше 45 лет, женский пол, индекс массы тела более 28 кг/м<sup>2</sup>, повышение активности АлАТ в 2 раза и более, уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л, артериальная гипертензия, сахарный

диабет II типа, индекс инсулинорезистентности более 5. Выявление более двух критериев свидетельствует о высоком риске прогрессирования.

Как видно из изложенного, совершенно справедливо утверждал отец медицины Гиппократ, что в организме все со всем взаимосвязано. Важным фактором такой взаимосвязи являются научные разработки последних лет, которые позволили изучить роль инсулиновых гормонов в регуляции метаболизма углеводов в организме человека и их влияние на  $\beta$ -клетки. Полученные сведения позволили создать новые направления фармако-терапии. L-клетки, располагающиеся в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишок, продуцируют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) эндокринно (в кровоток) и/или паракринно, непосредственно в клетки-мишени, через клеточные отростки. Установлено, что главными стимуляторами секреции ГПП-1 являются триглицериды, а также углеводы химуса, поступающие в тонкую кишку из желудка. При этом глюкоза, введенная внутривенно, не влияет на выработку ГПП-1 [1]. При глубоком рассмотрении межорганных и межсистемных связей в организме человека можно утверждать, что установленные данные свидетельствуют о саногенезе, так как ГПП-1 увеличивает частоту сердечных сокращений, усиливает релаксацию легочных мышц, тормозит секрецию соляной кислоты, ингибирует секрецию соматостатина и глюкагона, способствует диурезу и натрийурезу и оказывает ряд других эффектов.

Клиницисты, патофизиологи в настоящее время все чаще обсуждают вопросы саногенетической терапии. П.Ф. Литвицкий так пишет о саногенетической терапии: «Она направлена на активацию общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений в тканях и клетках, вызванных флоготическим агентом, а также последствиями его влияния. Например, стимуляция иммунных и пролиферативных реакций, развитие артериальной гиперемии, фагоцитоза и др.» [8]. Известный клиницист, занимающийся вопросами саногенеза, А.Н. Кокосов отмечает, что в настоящее время возрождается и постепенно нарастает интерес к естественным (традиционным) методам лечения и оздоровления с использованием природных и преформированных факторов для реализации скрытых возможностей человеческого организма к самоисцелению через механизмы саногенеза [6].

В последние годы с высокой эффективностью применяются для лечения различных заболеваний средства биологического происхождения. Согласно определению Европейского медицинского агентства, к биологическим лекарственным

средствам (ЛС) относят ЛС, активной субстанцией которых является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника [5]. Их применяют для лечения гепатологических, эндокринных, онкологических заболеваний, патологий мочеполовой, костно-мышечной систем. К биологическим ЛС относят факторы крови, тромболитические агенты, гормоны, гемопоэтические факторы роста, интерфероны, интерлейкины, вакцины, моноклональные антитела, факторы некроза опухоли, ферменты. По нашему убеждению, эти препараты являются средствами саногенетической терапии. С полным основанием сюда можно отнести плацентарные факторы. Вопросам указанной терапии уделяют большое внимание Л.Б. Лазебник, О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский [7, 9].

Плацента является железой внутренней секреции, она вырабатывает гонадотропины, прогестерон, эстрогены, осуществляет барьерную функцию. В ней обнаружены важные факторы роста, гормоны, фосфолипиды, гепариноподобные антикоагулянты и другие вещества, благодаря чему плацента оказывает иммунорегулирующее, регенеративное, противовоспалительное, нейропротективное, обезболивает, противоаллергическое действие. Еще в 1934 г. знаменитый русский ученый, окулист В.П. Филатов с успехом применял замороженные компоненты человеческой плаценты для лечения ран, ожогов, послеоперационных спаек. Широко использовал плацентарную кровь при ревматических заболеваниях ректор Новосибирского медицинского института, выдающийся терапевт Г.Д. Залесский. В 1964 г. под его руководством З.А. Субботиной была защищена диссертация на тему «Лечение ревматоидного артрита».

Необходимо отметить, что у больных НАЖБП зачастую диагностируются избыточная масса тела и ожирение. Положительных результатов лечения у таких пациентов можно достичь только в том случае, если удастся снизить массу тела, а потом ее удерживать на должном уровне, для этого количество поступающей энергии, до достижения нормальной массы тела, должно быть ниже расходуемой [13].

Больных НАЖБП надо научить вести дневник питания, что позволит врачу вместе с пациентом проанализировать его пищевой рацион, выявить провоцирующие факторы, определить необходимые изменения. Важно научить рассчитывать суточную калорийность рациона (для женщин она не должна быть менее 1200, для мужчин – 1500 ккал в сутки), скорость основного обмена. Продукты с высоким содержанием насыщенных жиров должны составлять не более

8–10 % от общей калорийности. Белки всегда являются необходимым компонентом пищи. Суточная потребность в них составляет около 1,5 г на 1 кг массы тела. Предпочтительны нежирные сорта мяса, рыбы, белое мясо птицы, нежирное молоко, кефир, сыр с содержанием жира не более 30 %, творог. Углеводы – это основной источник энергии. Предпочтение следует отдавать сложным углеводам, содержащим пищевые волокна: хлеб грубого помола, крупы, макаронные изделия, овощи, бобовые, фрукты, ягоды. Важным является правильное распределение в течение дня калорийности пищи: первый завтрак – 25 %, второй – 10, обед – 35, полдник – 10 и ужин – 20 %.

Таким образом, при рассмотрении любого патологического процесса устремления клиницистов должны быть направлены на вопросы профилактики, глубокое знание этиологии, патогенеза. В последние годы совершенно несправедливо не уделяется должного внимания вопросам саногенеза, саногенетической терапии. А ведь в разработке саногенеза, классификации его механизмов, пальма первенства принадлежит отечественным ученым. Именно с этих подходов отечественными учеными показано, что атеросклероз – это болезнь печени. При лечении больных НАЖБП на фоне рационального питания и диетотерапии (применение гидролизата плаценты лаеннека) как факторов саногенетического лечения удается получить в достаточно высоком проценте случаев весьма положительные результаты.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Новые подходы в лечении сахарного диабета типа 2: глюкагоноподобный пептид-1 и эксенатид (Баета) // Фарматека. 2007. 11. (145). 14–19.
2. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. М.: Медицина, 1985. 93–94.
3. Гиппократ. Избранные книги / пер. с греч. проф. В.И. Руднева. М.: Биомедгиз, 1936. 736 с.
4. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. М., 1965. 93 с.
5. Зырянов К.С. Биологические лекарственные препараты и их аналоги в современной медицине: лекции для практикующих врачей. М., 2014. 21.
6. Кокосов А.Н. Возможности и перспективы интеграции научной и традиционной медицины в использовании механизмов саногенеза для лечения и оздоровления организма // Саногенез (О науке и практике врачевания) / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: Элби-СПб, 2009. 227–233
7. Лазебник Л.Б. Атеросклероз – болезнь гепатозита // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011. (11). 3–8

8. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: учебник: в 2 т. М.: Гэотар–Мед., 2002. I. 725 с.
9. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Возможно-сти использования «Лаеннека» у больных хрониче-ским гепатитом С, резистентных к противовирусно-му лечению // Матер. IX Съезда гастроэнтерологов, 2–5 марта. М., 2009. 135.
10. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 362
11. Павленко С.М. Изучение саногенеза – естест-венный путь дальнейшего развития медицины // Са-ногенез: Матер. конф. Моск. городского науч. о-ва патофизиологов. М., 1968. 68–73
12. Павлов И.П. Рефлекс цели // Двадцатилет-ний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М.: Медгиз, 1951. 199–201
13. Пальцев А.И. О питании и здоровье. Ново-сибирск: Сиб. ун. изд-во, 2008. 195 с.
14. Философия медицины. М.: Издат. дом Гэтар-мед, 2004. 187
15. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек и программа на-родосбережения России // Клини. нефрология. 2010. 3. 29–38.

## ISSUES OF SANOGENESIS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

**Alexandr Ivanovich PALTSEV**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

**Purpose.** To study the influence of placenta hydrolysate as a factor of sanogenetic therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Material and design.** A total of 11 patients with NAFLD were observed. The clinical, clinical laboratory, functional methods were used. Results and discussion. It has been noted that nowadays the issues of sanogenesis and sanogenetic therapy are neglected. On the example of NAFLD it has been shown that atherosclerosis is considered to be the hepatocyte disease. The placenta hydrolysate combined with rational and dietary nutrition has positive effect on metabolism at NAFLD.

---

**Key words:** pathogenesis, sanogenesis, liver, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, sanogenetic therapy.

*Paltsev A.I. – doctor of medical sciences, professor of the chair for internal diseases,  
e-mail: paltsev-fotina@mail.ru*



## МЕДИЦИНА И ИНФОРМАТИКА: ФОРМИРОВАНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ У СТУДЕНТОВ НГУ И НГМУ

Екатерина Павловна ЯБЛОКОВА<sup>1</sup>, Андрей Васильевич ЮРЧЕНКО<sup>2</sup>,  
Дмитрий Викторович ЧЕБЫКИН<sup>3</sup>, Александр Александрович ТУЗОВСКИЙ<sup>1</sup>,  
Александр Алексеевич СЕВАСТЬЯНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>2</sup> Институт вычислительных технологий СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 6

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В статье на примере совместной работы в проектах, ориентированных на получение исследовательского результата в медицине средствами и инструментами из области математики и информационных технологий, показано формирование междисциплинарных компетенций у студентов и образование мультидисциплинарных исследовательских команд. Проводится анализ проблем междисциплинарного взаимодействия и условий формирования междисциплинарного научного подхода в процессе подготовки специалистов из студентов-информатиков и студентов-медиков. Приведены примеры совместно реализованных проектов медицинских исследований и разработки программного инструмента для таких исследований, как, например, разработка пакета анализа данных STATIUM.

**Ключевые слова:** проектно-ориентированная подготовка, междисциплинарные компетенции, информационные и вычислительные технологии в медицине, медицинская статистика.

Согласно данным ЮНЕСКО, в настоящее время насчитывается более 1000 научных дисциплин. Многие из них появились в результате «научной гибридизации». Однако истинно творческое, плодотворное взаимопроникновение идей разных наук только начинается. Один из самых продуктивных симбиозов следует ожидать от синергетики с медициной, биологией и нейронауками [6].

Необходимость формирования подходов, позволяющих решать задачи, лежащие на стыке различных предметных областей, давно осознана научным сообществом. Такие подходы позволяют проводить исследования и получать новые знания, основываясь на компетенциях в нескольких научных областях. Одним из ключевых интеграторов научных компетенций в настоящее время являются информационные технологии, дающие

возможность специалистам в различных научных областях использовать методы и наработки, полученные в других областях, часто даже не подозревая об этом.

Современные успехи в естественных науках (медицине, биологии, экологии, геологии и др.) были бы невозможны без использования современных информационных и вычислительных технологий. Эти технологии существенно расширили возможности и удобство использования математических методов и инструментов, позволили по-новому организовывать и упорядочивать все сферы исследовательской деятельности: от проведения экспериментов и разработки теорий до научных коммуникаций. С другой стороны, медицинские исследования являются важным источником новых научных и научно-технических задач для отрасли информационных технологий,

*Яблокова Е.П.* – к.х.н., проектный консультант лаборатории высокопроизводительных вычислительных систем

*Юрченко А.В.* – к.ф.-м.н., врио директора

*Чебыкин Д.В.* – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения

*Тузовский А.А.* – студент-магистрант ФИТ

*Севастьянов А.А.* – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения

заставляя последние создавать и развивать новые подходы и методы. При этом, будучи еще и ключевым источником информации о деятельности нервной системы и организма в целом, биомедицинские исследования значительно обогатили информатику и математику, позволив разработать новые методы анализа данных, их хранения и передачи, и продолжают вносить существенный вклад в прогресс в области информационных технологий.

Таким образом, медицина и информатика могут даже не создавать общих методов или объектов исследования и развиваться параллельно, но одним из катализаторов развития для каждой из этих областей являются и будут являться достижения друг друга. Медицинские работники не изучают базы данных или архитектуры компьютеров, а информатики не могут ставить диагнозы. Однако, зная о потребностях врачей в более четких изображениях, получаемых диагностическими аппаратами, о необходимости получения объективной оценки общих тенденций и закономерностей в изученных популяциях, информатики и инженеры начинают исследование новых и применение уже существующих способов, например, математической фильтрации полученных данных или создание новых форматов представления цифровых данных.

Современные профессионалы-медики также не могут обойтись без подготовки в области информационных технологий, в том числе без серьезных знаний в области медицинской статистики: «Методы медицинской статистики являются фундаментом для доказательной медицины и используются при любых научных клинических исследованиях. В основе правильной интерпретации результатов исследования лежит обоснованное применение статистических критериев и использование репрезентативной выборки. Нарушение этих требований ведет к ошибочной трактовке результатов и, следовательно, сводит ценность проведения научно-клинических исследований на нет» [9]. Кроме того, внедрение в учебный процесс междисциплинарных программ, симуляционных курсов, обеспечивающих формирование профессиональных компетенций специалистов и отработку практических навыков и умений у студентов, клинических ординаторов и практических врачей является требованием государственных образовательных стандартов по вузовской и последиplomной подготовке [4]. Поэтому навыки использования современных компьютерных инструментов для решения прикладных и исследовательских задач в медицине, соответствующие компетенции, необходимо формировать еще на студенческой скамье.

## ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ПОДХОДЫ К ИХ РЕШЕНИЮ

К настоящему времени нет общепринятой терминологии для описания взаимодействия различных дисциплин при решении научных задач. Тем не менее существует ряд устоявшихся цепочек терминов, таких как мульти-, транс-, кросс- или междисциплинарное (multi-disciplinarity, trans-disciplinarity, cross-disciplinarity, inter-disciplinarity) взаимодействия, из которых исследователи выбирают наиболее подходящие к их собственному восприятию [14]. Так, коллегами из Уральского социально-экономического института был введен термин «юниарный» (unio (лат.) – «объединение», союз; -ar (лат.) – суффикс, несущий значение «принадлежность, отношение»), обозначающий принцип развития наук путем взаимного нахождения решения возникающих потребностей [3]. По мнению авторов этого термина, юниарный подход – наиболее адекватный термин, в частности, для обозначения ситуации с медицинской информатикой, междисциплинарной областью, в которой существующие междисциплинарные подходы не основаны на общности предметов изучения (биологи, химики, экологи, врачи изучают растения каждый со своей точки зрения) или методов изучения (специфические физические, химические, биологические эксперименты для изучения различных объектов). Этот подход наиболее близок к описываемым в настоящей статье проблемам. Тем не менее мы будем использовать и следующие термины:

– «мультидисциплинарный», может относиться к проектной команде, коллективу и сообществу специалистов из различных предметных областей;

– «междисциплинарный», может относиться ко всем видам взаимодействия специалистов из различных предметных областей при совместном решении научных и организационных задач, а также к компетенциям, требующимся для организации таких взаимодействий и возникающих в их результате.

Взаимодействие исследователей в разных предметных областях, формирование и согласование общего понимания предмета исследования и методологии исследования, в том числе и в рамках студенческих научно-исследовательских проектов, часто становится серьезной проблемой. Эта проблема явно выявилась при проведении серии междисциплинарных семинаров «Информационные и вычислительные технологии в медицине», одной из целей проведения которых была формулировка задач для студенческих проектов.

Осознание необходимости более тесного взаимодействия специалистов в области информационных и вычислительных технологий и в области медицины и биомедицинских исследований стало основанием для организации таких семинаров и привлечения для участия в них и состоявшихся специалистов, и молодых ученых, и студентов.

Были сформулированы следующие задачи проведения семинаров «Информационные и вычислительные технологии в медицине»:

- информационно-коммуникационная: обеспечение междисциплинарного взаимодействия в рамках единой информационной площадки;

- организационная: создание сети коммуникаций и взаимодействия исследователей для эффективного междисциплинарного взаимодействия специалистов в области информационных и вычислительных технологий и медицины, поиск и подбор кураторов для междисциплинарных студенческих проектов;

- методологическая: формирование и согласование предмета исследований, подходов к его изучению;

- образовательная: внедрение практико-ориентированного проектного подхода к междисциплинарному образованию, в частности, в Новосибирском национальном исследовательском государственном университете (НГУ) и Новосибирском государственном медицинском университете (НГМУ).

Проведенные семинары показали, что специалистами всех областей – и информационные, и вычислительные технологии с математикой, и медицина с биологией – понимается и принимается необходимость перехода междисциплинарного взаимодействия на новый уровень.

Однако, как оказалось, сближение этих наук, столь востребованное в настоящее время, проходит сложно, и попытки проникновения даже не в суть, а в методологию этих параллельно развивающихся наук протекают весьма болезненно. Примером может служить отношение медиков к системам автоматического диагностирования. Компьютерная диагностика сейчас активно развивается, и по многим направлениям достигнуты серьезные успехи в разработке систем автоматизации медицинской диагностики [15, 16]. Однако технологии сбора данных и обучения экспертных диагностических систем не всегда воспринимаются медицинским сообществом, в том числе потому, что требуют с их стороны дополнительных усилий по вводу информации в компьютерные системы, с их достаточно жесткими правилами и форматами. Кроме того, автоматические экспертные системы медицинской диагностики могут составить конкуренцию экспертам-медикам, что

в условиях повальной роботизации человеческой деятельности настораживает медицинских экспертов и формирует естественное психологическое неприятие со всеми его типичными фазами. Тем не менее «неприятие» сегодня все чаще преодолевается, и прежде всего теми специалистами-медиками, которые в принципе готовы к новациям, сами находятся в поиске новых методов и технологий для применения в своей деятельности. Здесь свою роль играет отсутствие жестких штампов мышлений, чрезмерного консерватизма, мешающих восприятию нового, что, в первую очередь, свойственно молодым, формирующимся специалистам. Поэтому ключевая ставка может и должна быть сделана именно на студентов вузов, аспирантов и интернов.

Но даже при благоприятных условиях мы наталкиваемся на следующую проблему: определенная замкнутость, вернее, разделенность профессиональных сообществ «медиков» и «информатиков» сужает возможности для анализа задачи и поиска уже имеющихся в других смежных областях методов решений. Чаще всего исследователи, в том числе в области медицинских наук, а тем более практикующие специалисты-медики, ставят молодым ученикам задачи, решение которых гарантируется в рамках используемых ими методик и технологий. В то же время для достижения успеха требуется выйти за рамки ограничений имеющихся инструментов и суметь увидеть перспективу других методов, в нашем случае – из области информационных и вычислительных технологий. С другой стороны, «информатики» не знакомы с теми реальными проблемами, с которыми сталкиваются медики, и, обладая достаточно глубокими знаниями о доступных методах из области информационных технологий (ИТ) и лишь поверхностным представлением о проблемах в области медицины, предлагают решать задачи, которые медицинским сообществом не видятся актуальными либо вообще непонятны специалистам.

Усугубляют сформулированные проблемы вопросы коммуникации. Между специалистами из разных областей науки существует своеобразный языковой барьер. Существенный прогресс в каждой из отраслей знаний привел к формированию сложных терминологических иерархий, онтологий предметных областей и их задач, понятных только специалисту в соответствующей области. Выработка некоего совместного, общего тезауруса, согласованного списка используемой терминологии и видения способов решения задач занимает значительное время, а иногда заканчивается безрезультатно.

Поэтому семинаром, в первую очередь, решалась задача создания информационной площадки и организационно-коммуникационная задача: формирование мультидисциплинарного сообщества из медиков, биологов, математиков и ИТ-специалистов, ориентированных на формирование и достижение общих целей, совместное решение научных задач. Семинар рассматривался и как возможность для осуществления не менее важной, на наш взгляд, миссии – вовлечения в работу как можно большего числа молодых ученых и студентов с разных направлений, факультетов и вузов, формулировка для них и совместно с ними проектных задач и тем квалификационных работ. И именно эта работа рассматривается здесь как инструмент для формирования у студентов навыков междисциплинарного взаимодействия, опыта совместного решения задач мультидисциплинарными коллективами, новых компетенций, направленных на преодоление ключевых барьеров, мешающих эффективному сотрудничеству специалистов из различных областей знаний: медицины и информационных технологий.

#### **ПРИМЕРЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РАМКАХ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫХ СТУДЕНЧЕСКИХ ПРОЕКТНЫХ КОМАНД**

Междисциплинарная интеграция всегда была целью практико-ориентированной проектной формы обучения студентов в рамках совместных школ по параллельному программированию, проводившихся Intel™ и НГУ в 2009–2015 гг. Только на проведенных в эти годы Зимних школах участвовало в общей сложности более 150 студентов не только из различных университетов, но и из разных городов [1], реализовано более 50 мультидисциплинарных проектов. Проектные команды формировались из студентов разных специальностей, и, при кураторстве специалистов из научной среды и менторов Intel, команды решали относительно небольшие задачи, направленные на применение современных технологий Intel при решении актуальных научно-практических задач.

Часть работ имели продолжение в форме студенческих исследовательских проектов, выполняемых в студенческой лаборатории НГУ (до января 2016 г. – «Лаборатория Intel-НГУ», после января 2016 г. – «Лаборатория высокопроизводительных вычислительных систем НГУ»).

Ключевой целью деятельности лаборатории стало привлечение и мотивация студентов, молодых ученых и инноваторов к формулировке и решению задач, к проблемам трансфера наукоемких результатов, получаемых с использованием

современных информационных технологий. Результатом создания среды со-творчества между студентами, исследователями, представителями ИТ-компаний и потенциальными пользователями инновационного продукта стали разработка инновационных продуктов и развитие мультидисциплинарной и проектной культуры в университетах.

Одним из главных преимуществ лаборатории стало привлечение для работы в качестве кураторов проектов специалистов из различных научных областей, мотивированных на работу в проектах именно со студентами. Кураторы проектов (представители образования и науки) формируют научные и инновационные проекты и отслеживают их продвижение, способствуют правильному выбору решений в рамках проектной, научной и образовательной деятельности студента, отвечают за их профессиональный рост. Результатом проектно-ориентированного обучения являются не только дипломы, научные статьи и выступления на научных и научно-практических конференциях и конкурсах, но и рождение мультидисциплинарной команды единомышленников, обладающих навыками совместной проектной деятельности, междисциплинарными компетенциями.

Проведение семинаров «Информационные и вычислительные технологии в медицине», активный поиск заинтересованных лиц в среде исследователей из области медицины и биологии позволили инициировать в лаборатории несколько междисциплинарных проектов, реализующих возможности современной математики, вычислительных и информационных технологий в медицине.

Проект 1. «Кластеризация компонент ЭЭГ». Кураторами проекта являлись специалисты НИИ физиологии и фундаментальной медицины и НГУ, а тестирование результатов проекта проводилось студентами Томского государственного университета. В ходе реализации проекта получены научные результаты международного уровня, подготовлена и опубликована статья в *International Journal of E-Health and Medical Communications* [11] и зарегистрирована программа для ЭВМ кластеризации компонент ЭЭГ [10].

Проект 2. «Анализ пульсовой волны». Целью проекта было создание аппаратно-программного комплекса для анализа вариабельности пульса, что является быстрым и доступным способом оценки функционального состояния организма и его адаптационных возможностей, а также ранней диагностики функциональных нарушений. Кураторами проекта являлись специалисты Новосибирского НИИ патологии кровообращения



им. Е.Н. Мешалкина, Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии. Результаты работы представлялись на нескольких, в том числе международных, конференциях и школах. Создан прототип устройства для мониторинга пульсовой волны.

Проект 3. «Дифференциально-диагностический справочник ASKlerius». Система «Асклепий» предназначена для использования врачами и фельдшерами общей практики и для первичной самодиагностики при невозможности быстрого и непосредственного обращения к врачу. Постановщиками задачи и кураторами были специалисты НИИ экспериментальной и клинической медицины.

Проект 4. Выявление значимых генетических предикторов нарушений липидного обмена и оценка эффекта применения статинов у больных инфарктом миокарда. Целью проекта являлась проверка гипотезы о влиянии генетических предикторов, таких как LPL, ApoC3, CETP, ApoE, ApoA5, ApoA1, ACE, на 8 количественных показателей состояния липидного обмена и их динамику в течение 12 суток. Кураторами проекта стали специалисты из Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина и Новосибирского государственного медицинского университета.

По результатам последнего проекта принято решение о его продолжении и сформулирована более общая задача: создание программного комплекса с достаточно простым входным языком и моделью данных для использования исследователями – медиками и биологами. В ходе решения более общей задачи разработан пакет анализа данных STATUM, защищено 5 дипломных бакалаврских работ студентами НГУ, опубликовано несколько статей и тезисов докладов [2, 7, 8], получены дипломы нескольких престижных конкурсов и научных конференций. В настоящее время идет опытная эксплуатация разработанного пакета в НГМУ.

При постановке задач и реализации указанных выше междисциплинарных проектов приходилось решать важные коммуникационные и организационные проблемы:

- готовности специалистов из разных областей знаний продолжительное время уважительно и терпеливо общаться, вырабатывая общее видение задачи и подходов к ее решению;
- готовности участников проектной команды делиться знаниями, данными исследований и другой информацией, необходимой для совместной междисциплинарной работы;
- готовности «представителей» потенциальных «конечных пользователей» к освоению разрабатываемых продуктов, их тестированию с ре-

лизацией обратной связи с разработчиками, последующему использованию и распространению.

Ключевым условием разрешения этих проблем стали:

- заинтересованность сторон в результате проектов;
- относительно небольшие размеры проектов и простота задач;
- четко определенные рамки проектов при достаточно большой свободе в выборе методов и технологий достижений их целей;
- создание условий для активного общения студентов-исполнителей проекта с помощью своеобразной «коворкинг-зоны», участие в этом общении кураторов и менторов наравне с исполнителями проекта;
- отслеживание хода реализации проектов кураторами и менторами с условием минимизации вмешательства, с упором на консультационные функции.

Совместная проектная работы студентов показала, что такая форма обучения дает прекрасные возможности для формирования междисциплинарных – в данном случае в области медицины и информационных технологий – компетенций. Студенты расширили свои понятийные аппараты, стали лучше понимать проблемные области и возможности друг друга, научились формулировать вопросы по проекту и отвечать на них совместно, независимо от области происхождения этих вопросов: ИТ или медицина, математика или биология.

Особенно эффективными оказались широко распространенные при реализации небольших проектов по разработке программного обеспечения гибкие технологии управления. Их использование позволило организовать процесс реализации проектов итерационно. В ходе каждой итерации все студенты-участники (и «информатики», и медики) принимали активное участие в решении задач проекта, каждый на своей стадии или совместно. Множественность итераций позволила облегчить решение обозначенных выше коммуникационных проблем, так как освоение и создание общей терминологии, углубление понимания решаемой в проекте проблемы, целей проекта, его задач и методов их решения происходили постепенно, циклически возвращаясь к отдельным вопросам, каждый раз на более высоком уровне их понимания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показала совместная проектно-ориентированная работа студентов, формирование междисциплинарных компетенций наталкивается

на трудности взаимодействия специалистов из разных областей науки. Чем глубже специалист погружен в свою область знаний, чем больше у него опыта, тем больше у него наработанных стандартных решений, тем более специальным является его язык, тем сложнее ему коммуницировать со специалистами из других областей знаний. Эффективным инструментом разрешения проблемы междисциплинарных коммуникаций показало себя проектно-ориентированное обучение студентов, которые, вследствие своей большей подвижности и открытости к новым знаниям, легче впитывают информацию из смежных и даже достаточно сильно удаленных областей знаний, как произошло в случае реализации междисциплинарных проектов в области медицины и информационных технологий мультидисциплинарными командами студентов из НГУ и НГМУ.

Совместная работа в студенческих проектах студентов-медиков и студентов-информатиков с конкретным практическим результатом стала толчком для формирования у них навыков междисциплинарного взаимодействия, освоения и применения в своей работе методов и инструментов из других областей знания. Одним из важнейших итогов такой работы, безусловно, является формирование междисциплинарных компетенций, заключающихся в возможности в будущем реализовывать всю совокупность знаний, умений и навыков, опыта и способностей [14], которые обеспечивают готовность к работе по специальности и применению новых инструментов и методов из других областей науки и знаний, приобретенных в ходе реализации междисциплинарных проектов в мультидисциплинарном коллективе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зимняя школа НГУ – Intel 2013 завершила свою работу // Наука в Сибири. 7. (2892). 14 февраля 2013 г.
2. Ильина М.А., Тузовский А.А. Разработка универсального метода для визуализации решений задачи классификации // Матер. 54-й Междунар. науч. студенческой конф. МНСК-2016: Информационные технологии. Новосибирск: Новосибирский гос. ун-т, 2016. 74.
3. Овсянникова Л.Ю. Применение юниарного подхода в системе профессионального образования врачей // Проблемы современной науки и образования. 2013. 1. (15). 120.

4. Пахомова Ю.В., Маринкин И.О., Кондюрина Е.Г., Яворский Е.М. Роль симуляционных обучающих курсов в практической подготовке медицинских кадров // Современные аспекты реализации ФГОС и ФГТ. Вузовская педагогика: матер. конф. Красноярск: Красноярский гос. мед. ун-т, 2013. 482–484.

5. Программный комплекс «Экклезиаст» для автоматической кластеризации независимых компонент электроэнцефалограммы». Регистрационный № 2014610578

6. Синергетика и ее перспективы в биологии и медицине // Сетевой ресурс: Сайт С.П. Курдюмова «Синергетика», URL: <http://spkurdyumov.ru/biology/sinergetika-i-eyo-perspektivy-v-biologii-i-medicine/> (дата обращения: 30.08.2016).

7. Тузовский А.А., Комиссаров А.В., Журавлева А.С. Выявление значимых генетических предикторов нарушений липидного обмена и оценка эффекта статинов у больных инфарктом миокарда // Матер. 53-й Междунар. науч. студенческой конф. МНСК-2015: Медицина. Новосибирск: НГМУ, 2015. 34.

8. Тузовский А.А. Разработка статистического пакета Statium, ориентированного на пользователей из различных предметных областей // Матер. 54-й Междунар. науч. студенческой конф. МНСК-2016: Информационные технологии. Новосибирск: НГМУ, 2016. 210

9. Чебыкин Д.В., Севастьянов А.А., Фунтикова И.С., Санатуллоев Р.Р., Кальнеус Л.Е. Программный комплекс для статистической обработки данных медицинских и биологических исследований // Сетевое издание Медицина и образование в Сибири. 2015. (3).

10. Шершенева В. Как оценить междисциплинарные компетенции студента // Высшее образование в Сибири. 2007. (10). 48.

11. Golomolzhina D.R., Gorodnichev M.A., Levin E.A. et al. Advanced Electroencephalogram Processing: Automatic Clustering of EEG Components // International Journal of E-Health and Medical Communications. 2014. 5. (2). 49

12. IBM Watson Health // Сетевой ресурс: URL: <http://www.ibm.com/smarterplanet/us/en/ibmwatson/health/> (дата обращения 5.09.2016)

13. IBM Watson диагностировал у женщины редкую форму лейкемии // Сетевой ресурс: URL <https://geektimes.ru/post/279242> (дата обращения: 04.09.2016)

14. Petrisor A.-I. Multi-, -trans and -interdisciplinarity, essential conditions for the sustainable development of human habitat // Urbanism. 2013. 4 (2). 43.

## **MEDICINE AND INFORMATICS: INTERDISCIPLINARY COMPETENCIES FORMATION FOR NSU AND NSMU STUDENTS**

**Ekaterina Pavlovna YABLOKOVA<sup>1</sup>, Andrey Vasilyevich YURCHENKO<sup>2</sup>,  
Dmitry Viktorovich CHEBYKIN<sup>3</sup>, Alexandr Alexandrovich TUZOVSKIY<sup>1</sup>,  
Alexandr Alexeevich SEVASTYANOV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogova str., 52*

<sup>2</sup> *Institute of Computational Technologies of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentyev av., 6*

<sup>3</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

The interdisciplinary competencies and multidisciplinary student research teams' formation have been shown on the example of joint project work aimed at obtaining research results in medicine and using mathematical tools and computational technologies. The analysis of the problems of interdisciplinary interaction and terms for interdisciplinary scientific approach realization during the learning process for IT students and students in medicine has been carried out. Examples of joint research and software development projects e.g. development of data analysis package STATIUM are presented.

---

**Key words:** project-oriented training, interdisciplinary competences, information and computational technologies in medicine, medical statistics.

*Yablokova E.P. – candidate of chemical sciences, project consultant*

*Yurchenko A.V. – candidate of physical mathematical sciences, acting director*

*Chebykin D.V. – candidate of medical sciences, associate professor of department of public health and health care organization*

*Tuzovskiy A.A. – student*

*Sevastyanov A.A. – postgraduate student of department of public health and health care organization*